

# Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie an der Klinik für Neonatologie der Universität Leipzig vor und nach Einführung eines neuen Sauerstofftherapiemanagements

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

eingereicht von

**Nicole Kaczmarczyk**

geboren am 25.02.1987 in Berlin

angefertigt in der

Klinik für Neonatologie der Universität Leipzig

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Leipzig

Betreut von

PD Dr. med. habil. M. Knüpfer

Dr. med. W. Rasche

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom 24.01.2017



# Inhaltsverzeichnis

<b>Bibliographische Beschreibung</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einführung</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung zur Retinopathia praematurorum . . . . .	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese . . . . .	1
1.3 Klassifikation . . . . .	2
1.3.1 Zonen . . . . .	3
1.3.2 Stadien . . . . .	3
1.3.3 Zusätzliche Befunde . . . . .	4
1.4 Screening . . . . .	5
1.5 Therapie . . . . .	5
1.6 Risikofaktoren . . . . .	6
<b>2 Aufgabenstellung</b>	<b>9</b>
<b>3 Patienten und Methoden</b>	<b>11</b>
3.1 Studiendesign . . . . .	11
3.2 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung . . . . .	11
3.3 Datenerhebung und Dokumentation . . . . .	12
3.4 Statistik . . . . .	13
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>15</b>
4.1 Basisdaten . . . . .	15
4.2 Outcome: Morbidität und Mortalität . . . . .	17
4.3 Retinopathia praematurorum (RPM) . . . . .	18
4.3.1 RPM Allgemein . . . . .	18
4.3.2 RPM Speziell . . . . .	20
4.4 Sauerstoff . . . . .	22
4.4.1 Pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung . . . . .	22

4.4.2	Inspiratorische Sauerstofffraktion . . . . .	25
4.5	Logistische Regressionsanalyse . . . . .	28
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>31</b>
5.1	Inzidenz der RPM . . . . .	31
5.2	Patientenkollektiv . . . . .	32
5.3	Outcome: Morbidität und Mortalität . . . . .	32
5.4	Umsetzung des Sauerstoffprotokolls . . . . .	33
5.5	Auswertung der Sauerstoffdaten . . . . .	34
5.6	Einschränkungen der Studie . . . . .	35
5.7	Weitere Forschungsergebnisse . . . . .	36
5.8	Empfehlungen . . . . .	36
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>45</b>
<b>A</b>	<b>Sauerstoffprotokoll</b>	<b>53</b>
<b>B</b>	<b>Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit</b>	<b>55</b>
<b>C</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>57</b>
<b>D</b>	<b>Danksagung</b>	<b>59</b>

# Bibliographische Beschreibung

Nicole Kaczmarczyk

Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie an der Klinik für Neonatologie der Universität Leipzig vor und nach Einführung eines neuen Sauerstofftherapiemanagements

Universität Leipzig, Dissertation

59 Seiten, 85 Literaturangaben, 9 Abbildungen, 9 Tabellen, 1 Anhang

Die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum (RPM)) ist eine Erkrankung der Netzhaut, die vor allem sehr unreife Frühgeborene betrifft und in ihrem Endstadium zur Erblindung führen kann. Ein gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung einer RPM ist die Gabe von hohen Konzentrationen an Sauerstoff nach der Geburt. Gegenstand dieser Arbeit war die Frage, ob nach der Einführung eines Sauerstoffprotokolls 2007 das Auftreten höherer Stadien der RPM reduziert werden konnte. Das Sauerstoffprotokoll hatte zum Ziel die Gabe von inspiratorischem Sauerstoff nach Möglichkeit zu senken und übermäßige Fluktuationen zu vermeiden. Hierfür wurden 268 Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Wochen bei Geburt, welche in den Jahren von 2005 bis 2006 (pre-Gruppe) und 2008 bis

2009 (post-Gruppe) in der Universitätsklinik Leipzig geboren und einem RPM-Screening unterzogen wurden, verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der RPM nach 2007 signifikant niedriger war. So erkrankten in der pre-Gruppe 12 von 102 Kinder an einer höhergradigen RPM ( $\geq$  Stadium 3), wohingegen diese Stadien in der post-Gruppe nicht mehr beobachtet wurden. Demzufolge reduzierte sich auch die Notwendigkeit einer Therapie von 7,4 % auf 0 % (jeweils  $p = 0.0005$ ). In Hinblick auf die Kerndaten wie Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körpergröße, sowie dem Auftreten schwerer Begleiterkrankungen wie u.a. der nekrotisierenden Enterokolitis oder der bronchopulmonalen Dysplasie fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings wies die post-Gruppe einen höheren Anteil an männlichen Frühgeborenen auf. Die Mortalität zeigte keine signifikante Veränderung nach der Intervention und lag bei 7.8 % in der pre- bzw. 6.6 % in der post-Gruppe ( $p = 0.81$ ). Die Auswertung der pulsoximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung ( $S_pO_2$ ) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ ) zeigte, dass der  $S_pO_2$  leicht und der  $F_iO_2$  deutlich reduziert werden konnte. Ein signifikanter Unterschied ergab sich hier jedoch lediglich für den  $F_iO_2$ , insbesondere in den ersten 14 Lebenstagen. Die logistische Regressionsanalyse legt nahe, dass hohe  $S_pO_2$ - und  $F_iO_2$ -Werte sowie das Auftreten von intrakraniellen Blutungen mit schwerwiegenden ROP-Stadien korrelieren. Ein bedachter Umgang in der Sauerstofftherapie Frühgeborenen könnte in der Lage sein das Auftreten der Frühgeborenenretinopathie zu reduzieren ohne eine Erhöhung der Mortalitätsrate zu riskieren.

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Einteilung der Zonen der Netzhaut für die Klassifikation der RPM . . . . .	3
4.1	Verteilung des Geburtsgewichts in Abhängigkeit der RPM-Stadien . . . . .	21
4.2	Verteilung des Gestationsalters in Abhängigkeit der RPM-Stadien . . . . .	21
4.3	Der mittlere $S_pO_2$ für die pre- und post-Gruppe im Vergleich	22
4.4	Der mittlere $S_pO_2$ der pre-Gruppe in Abhängigkeit der RPM-Stadien . . . . .	24
4.5	Der mittlere $S_pO_2$ der post-Gruppe in Abhängigkeit der RPM-Stadien . . . . .	24
4.6	Der mittlere $F_iO_2$ für die pre- und post-Gruppe im Vergleich	25
4.7	Der mittlere $F_iO_2$ der pre-Gruppe in Abhängigkeit der RPM-Stadien . . . . .	27
4.8	Der mittlere $F_iO_2$ der post-Gruppe in Abhängigkeit der RPM-Stadien . . . . .	27





# Tabellenverzeichnis

4.1	Kontinuierliche Patientenmerkmale im Vergleich . . . . .	16
4.2	Nominale Patientenmerkmale im Vergleich . . . . .	16
4.3	Morbidität und Mortalität im Vergleich . . . . .	18
4.4	RPM-Stadien 0–4 im Vergleich . . . . .	19
4.5	RPM-Stadien 0, 1–2 und 3–4 im Vergleich . . . . .	19
4.6	Therapie der RPM im Vergleich . . . . .	20
4.7	Repeated measurement ANOVA für den $S_pO_2$ . . . . .	23
4.8	Repeated measurement ANOVA für den $F_iO_2$ . . . . .	26
4.9	Logistische Regressionsanalyse . . . . .	28



# Abkürzungsverzeichnis

<b>AP-RPM</b>	Aggressive posteriore Retinopathia praematurorum
<b>BPD</b>	Bronchopulmonale Dysplasie
<b>CSV</b>	Comma-separated values
<b>DHA</b>	Docosahexaensäure
<b>FG</b>	Frühgeborene
<b>F<sub>i</sub>O<sub>2</sub></b>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
<b>FIP</b>	Fokale intestinale Perforation
<b>IGF-1</b>	Insulin-like Growth Factor 1
<b>IMC</b>	Intermediate Care
<b>IVH</b>	Intraventrikuläre Hämorrhagie
<b>LW</b>	Lebenswoche
<b>NEC</b>	Nekrotisierende Enterokolitis
<b>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
<b>PVL</b>	Periventrikuläre Leukomalazie
<b>ROP</b>	Retinopathy of Prematurity
<b>RPM</b>	Retinopathia praematurorum
<b>RR</b>	Relatives Risiko
<b>S<sub>p</sub>O<sub>2</sub></b>	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor



# Kapitel 1

## Einführung

### 1.1 Einführung zur Retinopathia praematurorum

Die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum (RPM), engl. Retinopathy of Prematurity (ROP)) ist eine Erkrankung der Netzhaut, die vor allem extrem unreife Neugeborene mit einem jüngeren Gestationsalter bzw. einem niedrigen Geburtsgewicht betrifft (Jandeck et al., 2005; Seiberth and Linderkamp, 2000) und zu einer Funktionsminderung bis hin zur Erblindung führen kann. In der Erstbeschreibung der RPM als retrolentale Fibroplasie (Terry, 1942) wurde das Endstadium der RPM mit kompletter Ablösung der Netzhaut und ihrer Verklebung hinter der Augenlinse dargestellt.

Selbst über 70 Jahre nach der Erstbeschreibung sind längst nicht alle Fragen zur RPM vollständig und zufriedenstellend beantwortet. Durch die Fortschritte in der neonatalen Intensivmedizin, die immer jüngeren Kinder ein Überleben ermöglichen, gewinnt die Diagnostik und Therapie der RPM zunehmend an Bedeutung. Insbesondere stehen heute die Erforschung der Pathogenese (Stahl et al., 2012; Smith et al., 2013) sowie die Suche nach Risikofaktoren (Chen et al., 2010; Pelken and Maier, 2008) und darauf aufbauende Screeningmöglichkeiten (American Academy of Pediatrics, 2013; Löfqvist et al., 2009) im Fokus aktueller Studien.

### 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Bis zur 14. Schwangerschaftswoche (SSW) wird die Netzhaut lediglich durch den Blutkreislauf der Aderhaut versorgt. Da die Netzhaut jedoch an Stärke zunimmt und die inneren Schichten der Retina nicht mehr durch Diffusion versorgt werden können, entwickelt sich ab der 14. SSW der retinale Blutkreislauf. In der Vaskulogenese breiten sich von der Papille ausgehend, konzentrisch spindelförmige, mesenchymale Vorläuferzellen aus (Hughes et al., 2000). Durch die Hypoxie-induzierte Ausschüttung von angiogenen

Faktoren, wie dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (Pierce et al., 1995), und anderen Wachstumsfaktoren wie dem Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) (Hellström and Engström, 2003) kommt es in der Angiogenese-phase zur weiteren Aussprossung und Differenzierung von Gefäßen, bis hin zur vollständig vaskularisierten Netzhaut zum regulären Zeitpunkt der Geburt (Hughes et al., 2000).

Durch den plötzlichen postpartalen Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ( $P_aO_2$ ) tritt eine unphysiologische Hyperoxie ein (Singer and Mühlfeld, 2007), wodurch die retinale Gefäßentwicklung zunächst sistiert (Phase I) und anschließend durch eine erneute Hypoxie der unterentwickelten Retina wieder beginnt (Phase II) (Ashton et al., 1954; Smith, 2003). Wie auch schon in vielen Tiermodellen beschrieben (Ashton et al., 1954; Penn et al., 1993; Lange et al., 2009) führt diese erste Phase der plötzlichen Hyperoxie beim Frühgeborenen zu einer Suppression von Angiogenesefaktoren wie dem VEGF und Erythropoietin (Chen et al., 2008) und Wachstumsfaktoren wie dem IGF-1, wodurch die Vaskularisation zum Erliegen kommt. Zudem wird die Entstehung von freien Sauerstoffradikalen, welche die Spindelzellen schädigen, begünstigt (Sapieha and Joyal, 2010). In der zweiten Phase resultiert aus der sistierenden Vaskularisation eine Hypoxie und Ischämie der Netzhaut, die dann wiederum zur Expression von Hypoxie-induzierten Zytokinen und einem VEGF-Anstieg führt (Lange et al., 2009). Am Übergang von vaskularisierter zu avaskulärer Netzhaut kommt es zur überschießenden und unkontrollierten Angiogenese, mit Ausbildung von insuffizienten und instabilen Gefäßen (Ashton et al., 1954). Die Neovaskularisation beschränkt sich dabei nicht nur auf die Netzhautoberfläche, sondern die Gefäße wachsen ebenso in den Glaskörper hinein (Sapieha and Joyal, 2010).

### 1.3 Klassifikation

Seit 1984 existiert die internationale Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie zur besseren Vergleichbarkeit der Befunde (The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984), die stetig aktualisiert wird (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005). Zudem existieren noch zahlreiche nationale Leitlinien, wie die der *American Academy of Pediatrics* (American Academy of Pediatrics, 2013), sowie seit 1999 die deutsche Leitlinie der Retinologischen Gesellschaft (Clemens, 1999; Jandek et al., 2008). Die einzelnen Leitlinien weisen leichte Unterschiede auf, insbesondere in Bezug auf die Therapieindikationen (Oberacher-Velten et al., 2012). Die Einteilung der RPM erfolgt anhand der Lokalisation der Vaskularisationsgrenze in den Zonen I–III, sowie des Schweregrads mit den Stadien 1–5 und einer ggf. vorhandenen *plus disease* oder *pre-plus disease*.

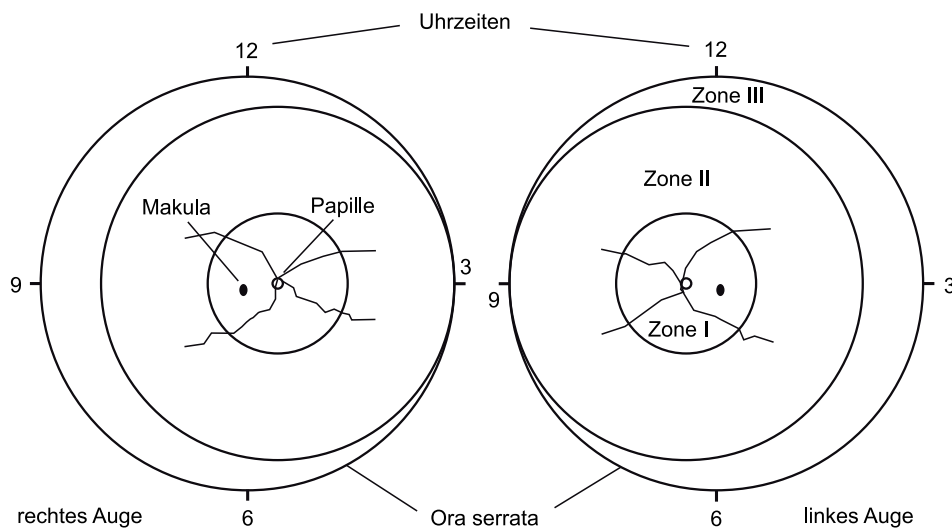


Abbildung 1.1: Unterteilung der Netzhaut in drei Zonen zur Beurteilung der Vaskularisationsgrenze mit Darstellung der Papille und Makula, sowie der Einteilung in Uhrzeiten (siehe auch Abschnitt 1.3.2). Abbildung modifiziert nach Jandek et al. (2008)

### 1.3.1 Zonen

Die Netzhaut wird in drei Zonen eingeteilt (siehe auch Abbildung 1.1). Bei einer nicht vollständig vaskularisierten Netzhaut bestimmt die zentrale Vaskularisationsgrenze die Zone. Bei der Zone I handelt es sich um die zentrale Netzhaut, welche um die Papille zentriert liegt und dessen Radius den doppelten Abstand zwischen Papille und Makula beträgt. Die mittlere Zone II reicht bis zur nasalen Ora serrata und der Radius umfasst den Abstand von der Papille bis zur nasalen Ora serrata. Bei der Zone III handelt es sich um die temporal gelegene Netzhautsichel zwischen Zone II und temporaler Ora serrata (Oberacher-Velten et al., 2012).

### 1.3.2 Stadien

Es werden fünf Stadien der RPM unterschieden (Oberacher-Velten et al., 2012):

**Stadium 1** Eine dünne, weiße und im Netzhautniveau liegende Demarkationslinie zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut, welche durch Spindelzellen gebildet wird.

**Stadium 2** Eine prominente Leiste, welche sich im Bereich der Demarkationslinie gebildet hat und leicht über das Netzhautniveau erhaben ist. Die Leiste ist weißlich bis rosa.

**Stadium 3** Eine prominente Leiste und extraretinale Proliferationen, welche sich in den Glaskörper erstrecken. Die Proliferationen werden nach ihrer Ausdehnung in Uhrzeiten beschrieben und in die Schweregrade leicht, mittel und schwer eingeteilt werden.

**Stadium 4** A: Eine partielle Netzhautablösung ohne Makulabeteiligung.  
B: Eine partielle Netzhautablösung unter Einbeziehung der Makula.

**Stadium 5** Die komplette *Ablatio retinae*.

### **Aggressive posteriore Retinopathia prematurorum**

Eine seltene Sonderform der RPM, mit einem rasch progredienten und aggressiven Verlauf, stellt die Aggressive posteriore Retinopathia praematurorum (AP-RPM) dar. Sie tritt im Bereich des hinteren Pols auf (überwiegend Zone 1) und zeigt eine ausgeprägte *plus disease* mit Bildung von Shuntgefäßen und möglichen Blutungen im Bereich der Vaskularisationsgrenze (Jandeck et al., 2008). Ein RPM-Stadium lässt sich nur schwer definieren (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005).

### **1.3.3 Zusätzliche Befunde**

Bei der Klassifizierung der RPM sollten folgende Befunde ergänzt werden (Jandeck et al., 2008):

**Plus disease** Eine vermehrte arterielle Gefäßschlängelung (*Tortuositas vasorum*) und venöse Dilatation und Füllung im Bereich des hinteren Pols.

**Pre-plus disease** Eine abnormale Erscheinung der peripapillären Gefäße mit leicht vermehrter arteriellen Gefäßschlängelung und venöser Dilatation, ohne volle Ausprägung der *plus disease*, aber als Zeichen einer erhöhten RPM-Aktivität (Wallace et al., 2011).

**Rubeosis iridis** Vorhandensein von Neovaskularisationen und Gefäßproliferationen der Iris.

**Tunica vasculosa lentis** Ein embryonales Gefäßhäutchen auf der Linsenvorderfläche (*Membrana epipupillaris*).

**Pupillenrigidität** Eine schlechte Dilatation der Pupille trotz medikamentöser Mydriasis.

**Glaskörpertrübung** Eine Trübung des Glaskörpers.

**Blutungen** Eine retinale und/oder vitreale Blutung.



## 1.4 Screening

Die Befunderhebung der RPM sollte nach einem festen Schema durch einen erfahren Augenarzt bei vollständig medikamentös erweiterter Pupille und abgedunkeltem Untersuchungsraum erfolgen. Vor Einsetzen eines Lidsperers sollten lokalanästhetische Augentropfen verabreicht und der Kopf des Kindes durch eine zweite Person fixiert werden. Die Augenspiegelung erfolgt durch indirekte binokuläre Ophthalmoskopie bzw. mithilfe einer Weitwinkelkamera. Der Befund wird gemäß der Klassifikation eingeordnet und dokumentiert. (Jandeck et al., 2008).

### Einschlusskriterien und Untersuchungszeitpunkt

Alle Kinder mit einem Gestationsalter < 32 Wochen bzw. bei unbekanntem Gestationsalter mit einem Geburtsgewicht < 1500 g, sowie alle Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 32 und 36 Wochen, welche postnatal mehr als 3 Tage Sauerstoff erhalten haben, sollten einem RPM-Screening unterzogen werden. Die Erstuntersuchung soll in der 6. postnatalen Woche erfolgen, jedoch nicht vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen. Wenn keine therapiebedürftige RPM vorliegt, richtet sich die Terminierung der Folgeuntersuchungen nach dem jeweiligen Befund mit zweiwöchentlichen bzw. wöchentlichen Kontrollen bis zum errechneten Geburtstermin. Nach dem Erreichen des errechneten Geburtstermins, bzw. bei über mehrere Untersuchungen rückläufigen Befunden, können die Untersuchungsabstände verlängert werden (Jandeck et al., 2008).

## 1.5 Therapie

Die meisten Fälle der RPM erreichen nur frühe Stadien und bilden sich spontan zurück. Deshalb brauchen mildere Verläufe meist nur beobachtet zu werden. Bei drohender oder sogar bestehender Netzhautablösung muss stadiengerecht behandelt werden.

### Therapieindikation

Die Indikation zur Therapie der RPM wird bei einer Vaskularisationsgrenze in der Zone II mit einem Stadium 3+ und dem Vorhandensein von mittelschweren extraretinalen Gefäßproliferationen über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 unzusammenhängende Uhrzeiten (*threshold ROP*) gestellt. Befindet sich die Vaskularisationsgrenze in der Zone I und liegt eine *plus disease* vor, wird unabhängig vom Stadium, sowie beim Fehlen einer *plus disease* ab dem Stadium 3 therapiert (Jandeck et al., 2008).

## **Operative und medikamentöse Therapie**

Wird eine Indikation zur Koagulationstherapie gestellt, sollte die Behandlung innerhalb weniger Tage erfolgen. Seit mehreren Jahren ist die Laserkoagulation mittels Diodenlaser die Therapie der Wahl, da im Vergleich zur Kryokoagulation bessere anatomische und funktionelle Ergebnisse erzielt wurden (Pearce et al., 1998) und eine signifikante Visusverbesserung für laserkoagulierte Augen nachgewiesen werden konnten (Ng et al., 2002). Eine medikamentöse Therapie mittels intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wie z.B. Bevacizumab steht ebenfalls zur Verfügung. Bei Mintz-Hittner et al. (2011) konnte bei einer RPM in der Zone I eine Überlegenheit der medikamentösen Therapie mit Bevacizumab gegenüber der konventionellen Lasertherapie gezeigt werden. Allerdings stehen Langzeitergebnisse und Dosisfindungsstudien noch aus, weshalb der Einsatz von VEGF-Hemmern momentan als Off-Label-Use erfolgt. Zudem sind nach Anti-VEGF-Therapie wesentlich langfristige und intensivere Nachkontrollen zur Detektion möglicher Rezidive nötig. Bei den fortgeschrittenen Stadien 4 und 5 ist die Behandlung nicht in Leitlinien festgelegt und wird kontrovers diskutiert, da randomisierte Studien aufgrund der Seltenheit des Befundes nicht durchgeführt werden. Bei einer partiellen Netzhautablösung kann eine Vitrektomie (Prenner et al., 2004) oder eine operative Therapie mittels Cerclage (Hinz et al., 1998) erfolgreich angewendet werden, wobei sich die Vitrektomie der Cerclage-Operation bei Hartnett et al. (2004) im Stadium 4 als effektiver erwies.

## **1.6 Risikofaktoren**

### **Sauerstoff**

Bereits früh nach der Erstbeschreibung der retrolentalen Fibroplasie (Terry, 1942) wurde der Verdacht geäußert, dass die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff mit der Erkrankung der Frühgeborenen assoziiert sein könnte (Campbell, 1951). Dies wurde wenig später durch randomisierte Studien (Patz et al., 1952), als auch in Tierversuchen (Ashton et al., 1954) bestätigt. Kinsey et al. (1977) identifizierten in einer prospektiven Studie mit 719 Frühgeborenen sowohl die Dauer der zusätzlichen Sauerstoffgabe als auch ein niedriges Geburtsgewicht < 1200 g als Risikofaktoren der RPM. Des Weiteren wurden häufige Apnoeanfälle und eine Fluktuation der Sauerstoffkonzentration mit häufigem Wechsel zwischen Hypoxie und Hyperoxie als ein weiterer Risikofaktor gefunden (Cunningham, StevenFleck, 1995; York et al., 2004). Gleichzeitig wurde jedoch auch vermutet, dass nach der Entdeckung von Sauerstoff als Kofaktor in der Entwicklung der RPM die daraus folgende restriktivere Gabe von Sauerstoff zu einer erhöhten Mortalität unter den Frühgeborenen führte (Avery, 1960). Dieser Verdacht bestätigte sich in

mehreren Studien (Cross, 1973; Bolton and Cross, 1974). Auch wenn die unphysiologisch hohe Konzentration von Sauerstoff als einer der wesentlichen Risikofaktoren der RPM identifiziert wurde, bleibt das Sauerstoffmanagement in der Beatmung Frühgeborener weiterhin Gegenstand zahlreicher Studien. Denn nach wie vor fehlt eine Empfehlung für die optimale Sauerstoffsättigung Frühgeborener, welche die Retinopathieerkrankung sicher verhindert, ohne die Mortalität und Morbidität zu erhöhen (Chow et al., 2003; Saugstad and Aune, 2014).

### **Gestationsalter und Geburtsgewicht**

Sowohl ein niedriges Geburtsgewicht als auch ein jüngeres Gestationsalter bei Geburt sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer RPM assoziiert (Schaffer et al., 1993; Seiberth and Linderkamp, 2000; Lad et al., 2009; Fortes Filho et al., 2010). Beides geht mit einer erhöhten Unreife der retinalen Netzhaut und der Gefäßentwicklung einher, woraus eine erhöhte Vulnerabilität der Netzhaut resultiert (Hellström et al., 2013). Bei normotrophen Frühgeborenen ist das niedrige Geburtsgewicht jedoch eine Folge des jungen Gestationsalters, weshalb andere Studien ein geringeres Geburtsgewicht bezogen auf das Reifealter als Risikofaktor angeben (Darlow et al., 2005).

### **IGF-1 und postnatale Gewichtszunahme**

Bei Frühgeborenen gibt es eine Korrelation zwischen einer niedrigen postnatalen IGF-1 Konzentration und der Entwicklung einer RPM (Hellström and Engström, 2003). Im Gegensatz zu reifgeborenen Kindern haben Frühgeborene nur einen schwachen Anstieg des Serum IGF-1 (Lassarre et al., 1991). Niedrige IGF-1 Konzentrationen sind mit einer schwachen retinalen Gefäßentwicklung assoziiert und es wird angenommen, dass dadurch ebenfalls die Gefäßentwicklung bei der RPM gehemmt wird (Hellstrom et al., 2001). Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die postnatale Gewichtszunahme. So wurde festgestellt, dass eine geringe postnatale Gewichtszunahme mit der Entwicklung eines höheren RPM-Stadiums assoziiert ist (Wallace et al., 2000). Durch das Auffinden dieser Risikofaktoren ist es außerdem gelungen einen Algorithmus zur frühen Vorhersagbarkeit einer RPM zu entwickeln (Löfqvist et al., 2009). Momentan wird zudem in einer randomisierten Multicenter-Studie untersucht, ob die Normalisierung des systemischen IGF-1-Spiegels die physiologische Vaskularisierung der Retina verbessern und somit die RPM in ihrer Ausprägung abmildern kann.

### **Omega-3-Fettsäuren**

Die plazentare Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren im dritten Trimenon der Schwangerschaft fehlt bei Frühgeborenen (Crawford et al., 1997). Da

jedoch deren Funktion des Magen-Darm-Traktes häufig eingeschränkt ist, müssen Nährstoffe parenteral zugeführt werden. Die zugeführten Fettemulsionen enthalten jedoch meist keine Omega-3-Fettsäuren (Calder et al., 2010). Im Tiermodell wurde gezeigt, dass die Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren einen positiven Effekt auf die Vaskularisierung der Retina hat (Connor et al., 2007). In ersten Studien mit Frühgeborenen konnte dies bestätigt werden. So erkrankten Kinder, welche zusätzlich eine intravenöse Gabe von Docosahexaensäure (DHA)-haltigen Fetten erhielten, seltener an einer therapiebedürftigen RPM (Pawlik et al., 2011). Zunächst laufen jedoch vorerst noch weitere Studien zur Evaluierung der Auswirkung einer Omega-3 Supplementierung auf die parenterale Entwicklung Frühgeborener (Clinical Trial Identifier NCT00826020), bevor weitere Aussagen zur Auswirkung auf die Entwicklung einer RPM getroffen werden können.

### **Transfusionen**

Durch die postnatale Hyperoxie der Frühgeborenen kommt es zu einer gestörten Erythropoietin-Produktion (Chen et al., 2008), sowie zu einem zusätzlichen Blutverlust durch diagnostische Blutentnahmen. Dies führt häufig zu einer Frühgeborenenanämie und reaktiven Gabe von Bluttransfusionen (Maier and Obladen, 2006). Das HbA der Bluttransfusionen hat eine niedrigere Sauerstoffaffinität als das HbF der Frühgeborenen, wodurch eine vermehrte Sauerstoffabgabe an die Retina und eine Risikoerhöhung zur Entwicklung einer RPM entstehen könnte. In einigen Studien, wie z.B. Cooke et al. (1993) und Englert et al. (2001) zeigten sich häufige Bluttransfusionen als Risikofaktor der RPM. Dies konnte jedoch in einigen prospektiven und randomisierten Studien nicht bestätigt werden (Chen et al., 2009; Brooks et al., 1999).

### **Weitere Risikofaktoren**

Weitere mögliche und noch nicht vollständig gesicherte Risikofaktoren sind systemische Infektionen mit Pilzen (Mittal et al., 1998; Manzoni et al., 2006) oder Bakterien (Tolsma et al., 2011) sowie eine erhöhte Blutglukosekonzentration. Durch eine gesteigerte Ernährung der Frühgeborenen traten gehäuft Hyperglykämien auf und die vermehrte Gabe von Insulin war nötig. Beides war mit einer gesteigerten Inzidenz und Schwere der RPM assoziiert (Kaempf et al., 2011). Zwillingsstudien (Bizzarro et al., 2006) und Analysen von Genpolymorphismen (Rusai et al., 2008) legen nahe, dass genetische Faktoren ebenfalls eine Rolle in der Prädisposition der RPM spielen. Außerdem könnte eine Assoziation zum männlichen Geschlecht (Darlow et al., 2005) oder zu einer bestimmten Bevölkerungsgruppe (Husain et al., 2013) vorliegen. Es sind jedoch weitere Studien der Genomik und Proteomik zur Identifizierung von genetischen Faktoren nötig (Shastri, 2010).

# Kapitel 2

## Aufgabenstellung

Nach wie vor gibt es keine einheitliche Richtlinie für das Management der Sauerstofftherapie von Frühgeborenen (Saugstad and Aune, 2014). Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Fragestellung, ob eine niedrigere pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung ( $S_pO_2$ ) mit einer Risikoreduktion einer höhergradigen RPM vergesellschaftet ist und vergleichen verschiedene Sättigungsbereiche miteinander (Chen et al., 2010). Neben vielen anderen Faktoren hängt der  $S_pO_2$  von der Höhe der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ ) ab. Deshalb versucht man über die Kontrolle des  $F_iO_2$  den  $S_pO_2$  in gewissen Normgrenzen zu halten. Chow et al. (2003) führten eine Richtlinie zum Einsatz des  $F_iO_2$  und der Überwachung des Sauerstoffbedarfs ein. Hierdurch sollte der  $S_pO_2$  genauer überwacht und die Alarmgrenzen neu ausgerichtet, sowie Hypo- und Hyperoxien durch das Vermeiden rascher Wechsel und Fluktuationen in der  $F_iO_2$ -Gabe reduziert werden. Durch die konsequente Umsetzung dieser Richtlinien erreichte Chow et al. (2003) einen Rückgang im Auftreten eines RPM-Stadiums 3–4 von 12,5 % im Jahr 1997 gegenüber 2,5 % im Jahr 2001. Auch eine Studie von Wright et al. (2006) zeigte, dass sich die Inzidenz einer *threshold ROP* durch die Einführung eines neuen Sauerstoffprotokolls verringerte. Hierbei wurden Sättigungsbereiche von 89 % bis 95 % vor und von 83 % bis 93 % nach der Einführung des Sauerstoffprotokolls verglichen.

Die Einführung eines Sauerstoffprotokolls kann hilfreich sein um Hyperoxien mit einem  $S_pO_2 > 98$  % zu vermeiden (Ford et al., 2006), erfordert allerdings ein hohes Maß an Compliance und Schulung des Personals, um die angestrebten Zielwerte zufriedenstellend zu erreichen (Hagadorn et al., 2006).

Entsprechend der Pathogenese der RPM mit einer Hypoxie der avaskulären Netzhaut in Phase II wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Gabe von zusätzlichem Sauerstoff zu diesem Zeitpunkt die Entwicklung einer *threshold ROP* verhindern kann. Die STOP-ROP Multicenter Study Group (2000) hat Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter  $\geq 32$  Wochen und einem Vorstadium der *threshold ROP* randomisiert. Die Kinder hatten entweder

einen Zielbereich der Sauerstoffsättigung zwischen 89 % und 94 % in der konventionellen Gruppe oder 96 % und 99 % in der Gruppe mit zusätzlicher Sauerstoffgabe. Auch wenn in der interventionelle Gruppe ein Fortschreiten der RPM zur *threshold ROP* seltener auftrat, so war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Hingegen traten pulmonale Komplikationen in dieser Gruppe signifikant häufiger auf.

Des Weiteren gibt es zahlreiche Bestrebungen zum Auffinden von Zielwerten für den  $S_pO_2$  (Hartnett and Lane, 2013). Jedoch können auch dazu trotz großer multizentrischer, verblindeter und randomisierter Studien keine exakten Angaben gemacht werden (Saugstad and Aune, 2014). Lediglich das Vermeiden von Sättigungswerten  $< 90$  % wird empfohlen (Stenson et al., 2013), da in der BOOST II-Studie nach der Überarbeitung des Algorithmus für die Oximeter-Kalibrierung festgestellt wurde, dass Kinder mit einem  $S_pO_2$  im Zielbereich von 85 % bis 89 % ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko haben (Relatives Risiko (RR) 1.41 Saugstad and Aune (2014)). In der Metaanalyse von Saugstad and Aune (2014) konnte jedoch auch eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer höhergradigen RPM nachgewiesen werden. Hierfür wurden fünf multizentrischen Studien aus Australien (BOOST II-Australia), Neuseeland (BOOST-NZ), dem Vereinigten Königreich (BOOST II-UK) (Stenson et al., 2013), Kanada (COT: Schmidt et al. (2013)) und den USA (SUPPORT Study Group, 2010), welche alle ähnlichen Studienprotokollen folgten (Askie et al., 2011), verglichen.

In Anlehnung an die oben genannte Studie von Chow et al. (2003) wurde in der Neonatologie des Universitätsklinikums Leipzig 2007 ein Sauerstoffprotokoll mit neu festgelegten Grenzen für die Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit des Gestationsalters zur Vermeidung eines überhöhten  $F_iO_2$ , respektive  $S_pO_2$  implementiert (siehe Anhang A: Sauerstoffprotokoll). Vor 2007 gab es keine einheitliche Richtlinie zur Sauerstofftherapie der Frühgeborenen.

Hieraus wurden folgende Fragestellungen für diese Arbeit abgeleitet:

1. Gab es nach der Intervention (Umstellung der Sauerstofftherapie im Jahr 2007) einen Unterschied in der Inzidenz der RPM?
2. Gab es nach der Intervention eine erhöhte Mortalität oder Morbidität?
3. Konnte die Richtlinie zur Sauerstofftherapie der Frühgeborenen adäquat umgesetzt werden und gibt es nach der Intervention Unterschiede im  $F_iO_2$  und  $S_pO_2$ ?

# Kapitel 3

## Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Vergleichsstudie zwischen einer Interventionsgruppe aus den Jahren 2008 und 2009 und einer historischen Kontrollgruppe aus den Jahren 2005 und 2006. Die Hauptaufgabe bestand in dem Vergleich zweier Gruppen und dem Auftreten einer bestimmten Krankheit. Die Fallgruppen wurden dabei so aufgeteilt, dass die eine Gruppe ein interventionelles Behandlungskonzept erhielt, wohingegen die andere Gruppe keinem definierten Therapiemanagement unterzogen wurde. Beide Gruppen wurden in Hinblick auf ihre Basisdaten, der Mortalität, Morbidität und dem Auftreten der Frühgeborenenretinopathie untersucht. Ziel der Studie war es Unterschiede im Auftreten dieser Erkrankung in Bezug auf die Intervention zu identifizieren.

### 3.2 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung

Anhand des pädiatrischen Patientendatenbanksystems *PaedSoft Neodat* (Arand, 2009) wurden alle Kinder mit einem Gestationsalter  $< 32$  Wochen eingeschlossen, die im Universitätsklinikum Leipzig in den Jahren von 2005 bis 2009 geboren, behandelt und einem RPM-Screening unterzogen wurden. Die Kinder wurden auf der neonatologischen Intensivstation bzw. der neonatologischen Intermediate Care (IMC) des Uniklinikums behandelt. Im Jahr 2007 wurde das neue Sauerstoffprotokoll mit einer längeren Übergangsphase implementiert. Um sicher zu gehen, dass die Auswertung nicht durch Fehler in der Anwendung des noch neuen Protokolls verfälscht wird, fanden die Daten der 2007 geborenen Kinder keinen Eingang in die statistische Analyse. Des Weiteren wurden Frühgeborene, die nach der Geburt aus peripheren Krankenhäusern in das Uniklinikum Leipzig bzw. vor der 6. Lebenswoche vom Uniklinikum Leipzig in ein anderes Krankenhaus verlegt worden sind, ausgeschlossen. Da bei diesen Kindern vor der Aufnahme

in der Universitätsklinik Leipzig keine dokumentierten Sauerstoffdaten vorhanden waren und sie in den Jahren 2008 und 2009 nicht das gleiche Sauerstoffmanagement wie die eingeschlossenen Kinder erhalten haben, fanden sie keinen Einschluss in die Studie.

Zur Auswertung der gesammelten Daten wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Bei der pre-Gruppe handelt es sich um alle Kinder, die in den Jahren 2005 und 2006 geboren worden und keinem speziellen Therapiekonzept im Umgang mit zusätzlichem Sauerstoff nach der Geburt unterlagen. Die in der post-Gruppe eingeschlossenen Kinder aus den Jahren 2008 und 2009 waren in Hinblick auf das neue Sauerstoffprotokoll behandelt worden (siehe Anhang A: Sauerstoffprotokoll).

### 3.3 Datenerhebung und Dokumentation

Die Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der Datenbank von *PaedSoft Neodat* (Arand, 2009), der digitalen Daten des *Patienten-Daten-Management-Systems COPRA* (Jekov, 2007), sowie der Patientenakten der Abteilung für Neonatologie des Universitätsklinikums Leipzig. Dabei wurde das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, die Länge und der Kopfumfang bei Geburt, das Geschlecht, das Vorhandensein einer Mehrlingsgeburt, der Tod, das Auftreten einer RPM, intrakraniellen Blutung, periventrikulären Leukomalazie (PVL), nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), fokalen intestinalen Perforation (FIP) und bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), sowie der stündliche  $F_iO_2$  und  $S_pO_2$  erfasst. Bei der NEC und der FIP handelt es sich um mögliche Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes sehr kleiner Frühgeborener. Bei der NEC kommt es durch Minderperfusion und Infektion zu einer Nekrose der Darmwand, welche in ihrer schwersten Ausprägung zur Perforation des Darmes führt. Die FIP ist durch intestinale Perforationen (< 1cm) charakterisiert und weist jedoch im Gegensatz zur NEC keine zusätzlichen Nekrosen auf. Da eine genaue Diagnose meist nur postoperativ möglich ist, wurden NEC und FIP unter dem Begriff der Darmkomplikation zusammengefasst. Die Einteilung der BPD erfolgte anhand der Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischer Intensivmedizin zur Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener (AWMF Leitlinie, 2012) in die Stadien mild, moderat und schwer. Die intrakranielle Blutung stellt eine Komplikation frühgeborener Kinder dar, bei der eine Hirnblutung unterschiedlichen Ausmaßes auftritt. Die verschiedenen Ausprägungen beinhalten subependymale Blutungen (Grad I), intraventrikuläre Blutungen (Grad II), intraventrikuläre Blutungen mit Dilatation der Ventrikel (Grad III) und Blutungen oder hämorrhagische Infarzierungen des Hirnparenchyms (Grad IV) (Deeg and Staudt, 1999). Bei der PVL handelt es sich um eine fokale Nekrose mit zystischer Umwandlung von weißer Substanz lateral der Seitenventrikel.



Einzelne fehlende Messwerte des  $S_pO_2$  und  $F_iO_2$  wurden auf Grundlage des letzten bekannten Wertes interpoliert. Wenn das Kind vor der 6. Lebenswoche ohne Sauerstoffgabe nach Hause entlassen wurde, wurden die  $F_iO_2$ -Messwerte mit 21 % fortgesetzt und der letzte bekannte  $S_pO_2$  für die folgenden fehlenden Messpunkte angenommen. Alle Daten wurden als absolute Werte, Ja/Nein-Kategorie oder entsprechend ihrer Stadien-Ausprägung in einem OpenDocument-Tabellendokument gesammelt und zur weiteren Auswertung in eine Comma-separated values (CSV)-Datei exportiert.

### 3.4 Statistik

Die statistische Auswertung und Erstellung der Grafiken erfolgte mit der freien Programmiersprache *R* (R Core Team, 2014), welche Teil des GNU-Projekts ist und der GNU General Public License untersteht. Die Tabellen wurden mit Hilfe des *R* Pakets *reporttools* (Rufibach, 2009) generiert. Alle untersuchten Parameter wurden mit deskriptiven Werten, wie der relativen Häufigkeit, dem Mittelwert, dem Median, dem Interquartilenabstand, der Standardabweichung, sowie dem Minimum und Maximum dargestellt. Zur Eruierung, ob die Patientenmerkmale homogen verteilt sind und zum Vergleich der beiden Gruppen, wurde bei nominal skalierten Daten der exakte *t*-Test nach Fisher und bei metrischen bzw. kontinuierlichen Daten der *t*-Test angewandt. Beide Testverfahren werden durch das *reporttools*-Paket bereitgestellt. Für die Messwerte der Sauerstoffdaten ( $S_pO_2$  und  $F_iO_2$ ) wurden sowohl für die pre- und post-Gruppe als auch für die RPM-Stadien 0, 1–2 und 3–4 Tagesmittelwerte gebildet und grafisch dargestellt. Zur weiteren Auswertung wurden die Messwerte zunächst durch ihre jeweiligen Ränge ersetzt, da es sich beim  $S_pO_2$  und  $F_iO_2$  um nicht normalverteilte Daten handelt. Auf die entstandenen Rangdaten wurde dann eine *repeated measurement ANOVA* angewandt. Schließlich wurde eine logistische Regressionsanalyse auf alle vorhandenen Variablen durchgeführt, um Risikofaktoren zu ermitteln, die mit dem Auftreten einer schweren RPM korrelieren. In allen Auswertungen wurde ein *p*-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant betrachtet.



# Kapitel 4

## Ergebnisse

### 4.1 Basisdaten

Es wurden 268 Frühgeborene, die in der Universitätsklinik Leipzig mit einem Gestationsalter  $< 32$  Wochen geboren und einem RPM-Screening unterzogen wurden, in die Studie eingeschlossen. Hiervon wurden 102 Kinder im Zeitraum von 2005 bis 2006 vor der Intervention (pre-Gruppe) und 166 Kinder von 2008 bis 2009 nach der Intervention (post-Gruppe) berücksichtigt. Die grundlegenden Patientenmerkmale sind in Tabelle 4.1 und 4.2 dargestellt (siehe Seite 16).

Das mittlere Gestationsalter bei Geburt betrug  $28.3 \pm 2.1$  Wochen (pre-Gruppe) und  $28.2 \pm 2.3$  Wochen (post-Gruppe). In der pre-Gruppe wurde ein mittleres Geburtsgewicht von  $1082,9 \pm 403,2$  g und in der post-Gruppe von  $1089,8 \pm 413,1$  g gemessen. Im Mittel waren die Patienten der pre-Gruppe bei Geburt  $37,1 \pm 4,2$  cm lang und hatten einen Kopfumfang von  $25,4 \pm 2,5$  cm. In der post-Gruppe ergab sich eine Körperlänge von  $36,5 \pm 4,4$  cm und ein Kopfumfang von  $25,6 \pm 3,1$  cm bei Geburt. In keinem dieser Merkmale unterschieden sich die Gruppen signifikant. Vor der Intervention wurden 40 männliche (39,2 %) und 62 weibliche Kinder (60,8 %) eingeschlossen und nach der Intervention waren es 97 männliche (58,4 %) und 69 weibliche Kinder (41,6 %). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied im Geschlechtsanteil vor und nach 2007 ( $p = 0.0026$ ). 70,6 % ( $n = 72$ ) der Geburten in den Jahren 2005–2006 waren Einzelgeburten und bei 29,4 % ( $n = 30$ ) handelte es sich um Zwillinge oder Drillinge. In der post-Gruppe belief sich die Anzahl der Einzelgeburten auf 124 (74,7 %) und die der Mehrlingsgeburten auf 42 (25,3 %) ( $p = 0.48$ ). Transfusionen erhielten 76,5 % ( $n = 78$ ) (pre-Gruppe) bzw. 56,0 % ( $n = 93$ ) (post-Gruppe) der Frühgeborenen. Damit erhielten die Patienten der post-Gruppe signifikant weniger Transfusionen ( $p = 0.00069$ ).

Variable	Levels	n	Min	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	Max	SD	IQR
Gestationsalter [Wochen]	pre	102	24.3	28.4	28.3	31.6	2.1	23.8
	post	166	23.4	28.5	28.2	31.6	2.3	27.8
$p = 0.58$	all	268	23.4	28.4	28.3	31.6	2.2	26.0
Geburtsgewicht [g]	pre	102	412.0	981.5	1082.9	2055.0	403.2	572.2
	post	166	398.0	998.0	1089.8	2970.0	413.1	631.0
$p = 0.89$	all	268	398.0	998.0	1087.2	2970.0	408.6	628.2
Länge [cm]	pre	101	28.0	36.0	37.1	47.0	4.2	6.0
	post	165	27.0	36.0	36.5	47.0	4.4	7.0
$p = 0.32$	all	266	27.0	36.0	36.7	47.0	4.3	6.0
Kopfumfang [cm]	pre	99	19.5	25.0	25.4	30.5	2.5	3.5
	post	163	19.0	25.5	25.6	38.0	3.1	4.2
$p = 0.49$	all	262	19.0	25.5	25.5	38.0	2.9	4.0

Tabelle 4.1: Die Tabelle zeigt das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, die Körperlänge und den Kopfumfang bei Geburt für die Jahre 2005 bis 2006 (pre-Gruppe) und 2008 bis 2009 (post-Gruppe). Angegeben sind jeweils die absolute Anzahl (n), das Minimum (Min) und Maximum (Max), der Median ( $\tilde{x}$ ), der Mittelwert ( $\bar{x}$ ), die Standardabweichung (SD) und der Interquartilenabstand (IQR), sowie der  $p$ -Wert des  $t$ -Tests für jedes Merkmal.

Variable	Levels	n <sub>pre</sub>	% <sub>pre</sub>	n <sub>post</sub>	% <sub>post</sub>	n <sub>all</sub>	% <sub>all</sub>
Geschlecht	männlich	40	39.2	97	58.4	137	51.1
	weiblich	62	60.8	69	41.6	131	48.9
$p = 0.0026$	all	102	100.0	166	100.0	268	100.0
Mehrling	Nein	72	70.6	124	74.7	196	73.1
	Ja	30	29.4	42	25.3	72	26.9
$p = 0.48$	all	102	100.0	166	100.0	268	100.0
Transfusionen	Nein	24	23.5	73	44.0	97	36.2
	Ja	78	76.5	93	56.0	171	63.8
$p = 0.00069$	all	102	100.0	166	100.0	268	100.0

Tabelle 4.2: Die Tabelle zeigt den absoluten und prozentualen Anteil für das Geschlecht, Mehrlings- oder Einzelgeburten und die Transfusionsgabe für die Jahre 2005 bis 2006 (pre-Gruppe) und 2008 bis 2009 (post-Gruppe), sowie den  $p$ -Wert des exakten  $t$ -Tests nach Fisher für jedes Merkmal.

## 4.2 Outcome: Morbidität und Mortalität

Alle 268 Frühgeborene wurden ebenfalls hinsichtlich der Mortalität, dem Auftreten von Darmkomplikationen, der BPD, intrakranieller Blutungen und der PVL untersucht. Es fanden sich hier keine signifikanten Unterschiede. Die absoluten Zahlen und prozentualen Angaben finden sich in Tabelle 4.3 auf Seite 18.

### Mortalität

In der pre-Gruppe sind 8 von 102 Kindern (7,8 %) verstorben und in der post-Gruppe waren es 11 von 166 (6,6 %). Somit ergab sich keine signifikante Veränderung in der Mortalität nach der Intervention ( $p = 0.81$ ).

### Darmkomplikationen

7 von 94 Kindern (7,4 %) in der pre-Gruppe und 13 von 155 (8,4 %) in der post-Gruppe hatten eine Darmkomplikation. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 1.00$ ).

### Bronchopulmonale Dysplasie

In der pre-Gruppe erkrankten 47 von 94 Kindern (50,0 %) und in der post-Gruppe 68 von 154 Kindern (43,6 %) an einer Form der BPD. Davon trat bei 36 (38,3 %) bzw. 52 Frühgeborenen (33,3 %) eine milde BPD und bei 5 (5,3 %) bzw. 14 Kindern (9,0 %) eine moderate BPD auf. An einer schweren BPD erkrankten in der pre-Gruppe 6 (6,4 %) und in der post-Gruppe lediglich 2 Kinder (1,3 %). Das Auftreten einer BPD hat sich in den beiden verglichenen Gruppen jedoch nicht signifikant geändert ( $p = 0.10$ ).

### Intrakranielle Blutung

In der pre-Gruppe betrug die Anzahl der Frühgeborenen ohne eine intrakranielle Blutung 79 von 102 (77,5 %) und in der post-Gruppe 139 von 166 (83,7 %). Eine Subependymalblutung (Grad I) trat bei 10 (9,8 %) bzw. 6 Kindern (3,6 %) auf. 5 (4,9 %) bzw. 3 Kinder (2,9 %) erkrankten an einer Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) ohne (Grad II) bzw. mit Ventrikelerweiterung (Grad III) in der pre-Gruppe und in der post-Gruppe waren es 8 (4,8 %) bzw. 7 Kinder (4,2 %). Eine Blutung oder hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms (Grad IV) erlitten 5 (4,9 %) der Kinder in der pre-Gruppe und 6 (3,6 %) der post-Gruppe. Die Rate an intrakraniellen Blutungen änderte sich von der pre- zur post-Gruppe nicht signifikant ( $p = 0.31$ ).

Variable	Levels	n <sub>pre</sub>	% <sub>pre</sub>	n <sub>post</sub>	% <sub>post</sub>	n <sub>all</sub>	% <sub>all</sub>
Verstorben	Nein	94	92.2	155	93.4	249	92.9
	Ja	8	7.8	11	6.6	19	7.1
$p = 0.81$	all	102	100.0	166	100.0	268	100.0
Darmkomplikation	Nein	94	92.2	152	91.6	246	91.8
	Ja	8	7.8	14	8.4	22	8.2
$p = 1.00$	all	102	100.0	166	100.0	268	100.0
BPD	Keine	47	50.0	88	56.4	135	54.0
	Mild	36	38.3	52	33.3	88	35.2
	Moderat	5	5.3	14	9.0	19	7.6
	Schwer	6	6.4	2	1.3	8	3.2
$p = 0.09$	all	94	100.0	156	100.0	250	100.0
Intrakranielle Blutung	Keine	79	77.5	139	83.7	218	81.3
	Grad I	10	9.8	6	3.6	16	6.0
	Grad II	5	4.9	8	4.8	13	4.8
	Grad III	3	2.9	7	4.2	10	3.7
	Grad IV	5	4.9	6	3.6	11	4.1
$p = 0.29$	all	102	100.0	166	100.0	268	100.0
PVL	Nein	101	99.0	165	99.4	266	99.2
	Ja	1	1.0	1	0.6	2	0.8
$p = 1.00$	all	102	100.0	166	100.0	268	100.0

Tabelle 4.3: Die Tabelle zeigt die absoluten und prozentualen Zahlen für die Mortalität, die Darmkomplikationen, die BPD, die Intrakraniellen Blutungen und die PVL für die Jahre 2005–2006 (pre-Gruppe) und 2008–2009 (post-Gruppe), sowie den  $p$ -Wert des exakten  $t$ -Tests nach Fisher.

### Periventrikuläre Leukomalazie

An der PVL erkrankte jeweils ein Kind jeder Gruppe (1,0 % und 0,6 %). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 1.00$ ).

## 4.3 Retinopathia praematurorum (RPM)

### 4.3.1 RPM Allgemein

Von insgesamt 249 untersuchten Kindern entwickelten 175 Kinder (70,3 %) keine pathologischen Netzhautveränderungen und 74 Kinder (29,7 %) eine RPM im Stadium 1–4. Das Stadium 5 der RPM wurde bei keinem Kind beobachtet. Das am weitesten fortgeschrittene Stadium jedes Kindes ist in Tabelle 4.4 angegeben. Bei einer Seitendifferenz der Augen ging das jeweils höhere Stadium in die Klassifizierung der maximalen Ausprägung ein.

### Verteilung der Stadien

In den Jahren 2005–2006 und 2008–2009 wurde bei 94 bzw. 155 Kindern ein RPM-Screening durchgeführt. Davon entwickelten 55 (58,5 %) bzw. 120

(77,4 %) der Kinder keine RPM. Die Inzidenz der RPM betrug 41,5 % (39 von 94 Kinder) in der pre-Gruppe und 22,6 % (35 von 155 Kinder) in der post-Gruppe. 17 (18,1 %) bzw. 30 (19,4 %) Kinder entwickelten ein Stadium 1 und 10 (10,6 %) bzw. 5 (3,2 %) ein Stadium 2. An einer höhergradigen RPM erkrankte in der post-Gruppe kein Kind. In der pre-Gruppe waren es 12 Kinder, wovon 11 (11,7 %) ein Stadium 3 (davon 6 (6,4 %) mit einer *plus-disease*) und 1 Kind (1,1 %) ein Stadium 4 ausbildeten. Der am weitesten fortgeschrittene Netzhautbefund jedes Kindes ist in Tabelle 4.4 aufgelistet, sowie die Einteilung in die Stadien 0, 1–2 und 3–4 in der Tabelle 4.5. Die Kinder nach der Intervention entwickelten signifikant seltener eine RPM ( $p = 0.0005$ ) und das Auftreten eines Stadiums 3 oder höher der RPM sank von 12,8 % auf 0 % ( $p = 0.0005$ ).

Variable	Levels	n <sub>pre</sub>	% <sub>pre</sub>	n <sub>post</sub>	% <sub>post</sub>	n <sub>all</sub>	% <sub>all</sub>
RPM Stadium	0	55	58.5	120	77.4	175	70.3
	1	17	18.1	30	19.4	47	18.9
	2	10	10.6	5	3.2	15	6.0
	3	11	11.7	0	0.0	11	4.4
	4	1	1.1	0	0.0	1	0.4
$p = 0.0005$	all	94	100.0	155	100.0	249	100.0

Tabelle 4.4: Die Tabelle zeigt die Inzidenz der RPM-Stadien für die Jahre 2005–2006 (pre-Gruppe) und 2008–2009 (post-Gruppe), sowie den  $p$ -Wert des exakten  $t$ -Tests nach Fisher.

Variable	Levels	n <sub>pre</sub>	% <sub>pre</sub>	n <sub>post</sub>	% <sub>post</sub>	n <sub>all</sub>	% <sub>all</sub>
RPM	0	55	58.5	120	77.4	175	70.3
	1-2	27	28.7	35	22.6	62	24.9
	3-4	12	12.8	0	0.0	12	4.8
$p = 0.0005$	all	94	100.0	155	100.0	249	100.0

Tabelle 4.5: Inzidenz der RPM mit 0: keine RPM, 1–2: milde RPM und 3–4: schwere RPM für die Jahre 2005–2006 (pre-Gruppe) und 2008–2009 (post-Gruppe), sowie den  $p$ -Wert des exakten  $t$ -Tests nach Fisher

## Therapie

In der pre-Gruppe erfüllten 7 Kinder (7,4%) die Kriterien für eine therapiebedürftige RPM (Stadium 3+ oder höher) und erhielten eine Therapie in Form einer Cerclage-Operation, bzw. einer Laser- oder Kryotherapie. In der post-Gruppe benötigte kein Kind mehr eine Therapie. Somit war eine Therapie in der pre-Gruppe signifikant häufiger notwendig ( $p < 0.00095$ ; siehe auch Tabelle 4.6 auf Seite 20).

Variable	Levels	n <sub>pre</sub>	% <sub>pre</sub>	n <sub>post</sub>	% <sub>post</sub>	n <sub>all</sub>	% <sub>all</sub>
RPM Therapie	Nein	87	92.5	155	100.0	242	97.2
	Ja	7	7.4	0	0.0	7	2.8
$p = 0.00095$	all	94	100.0	155	100.0	249	100.0

Tabelle 4.6: Die Tabelle zeigt die Anzahl der Therapien der RPM für die Jahre 2005-2006 (pre-Gruppe) und 2008-2009 (post-Gruppe), sowie den  $p$ -Wert des exakten  $t$ -Tests nach Fisher.

### 4.3.2 RPM Speziell

#### Verteilung des Geburtsgewichts nach RPM-Stadien

In der Abbildung 4.1 (siehe Seite 21) ist das Geburtsgewicht entsprechend der maximalen Netzhautpathologie des schlechteren Auges grafisch abgebildet. Es zeigt sich deutlich, dass ein niedrigeres Geburtsgewicht mit einem höheren RPM-Stadium assoziiert ist. Frühgeborene mit einer RPM hatten in unserer Studie ein mittleres Geburtsgewicht von ca. 800 g. Im Stadium 1–2 lag der Median bei 802,5 g und im Stadium 3–4 bei 789 g, wohingegen Kinder, welche keine RPM entwickelten, im Mittel 1200 g bei Geburt wogen.

#### Verteilung des Gestationsalters nach RPM-Stadien

In der Abbildung 4.2 (siehe Seite 21) ist das Gestationsalter entsprechend der maximalen Netzhautpathologie des schlechteren Auges grafisch abgebildet. Auch hier ist zu erkennen, dass ein niedrigeres Gestationsalter mit einem erhöhten Retinopathierisiko einhergeht. Kinder, welche keine RPM entwickelten, hatten ein mittleres Gestationsalter von 29.4 Wochen. Bei den Frühgeborenen mit einem RPM-Stadium 1–2 betrug das Gestationsalter im Schnitt 26.6 Wochen und im Stadium 3–4 nur noch 26.0 Wochen.



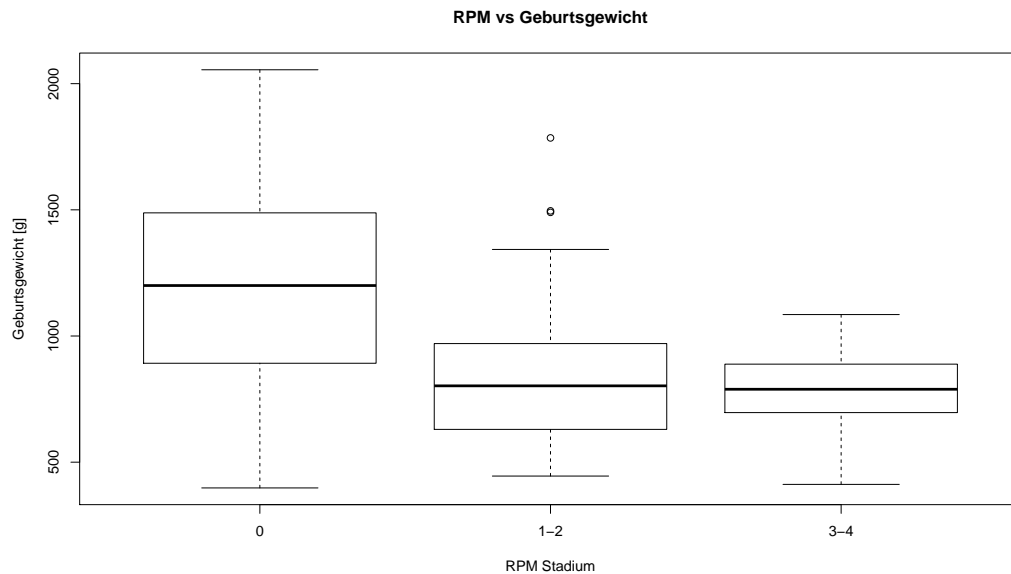


Abbildung 4.1: Die Abbildung zeigt die Verteilung des Geburtsgewichtes in Abhängigkeit der RPM-Stadien 0, 1–2 und 3–4. Es ist deutlich zu erkennen, dass ein niedrigeres Geburtsgewicht mit einem höheren RPM-Stadium assoziiert ist.

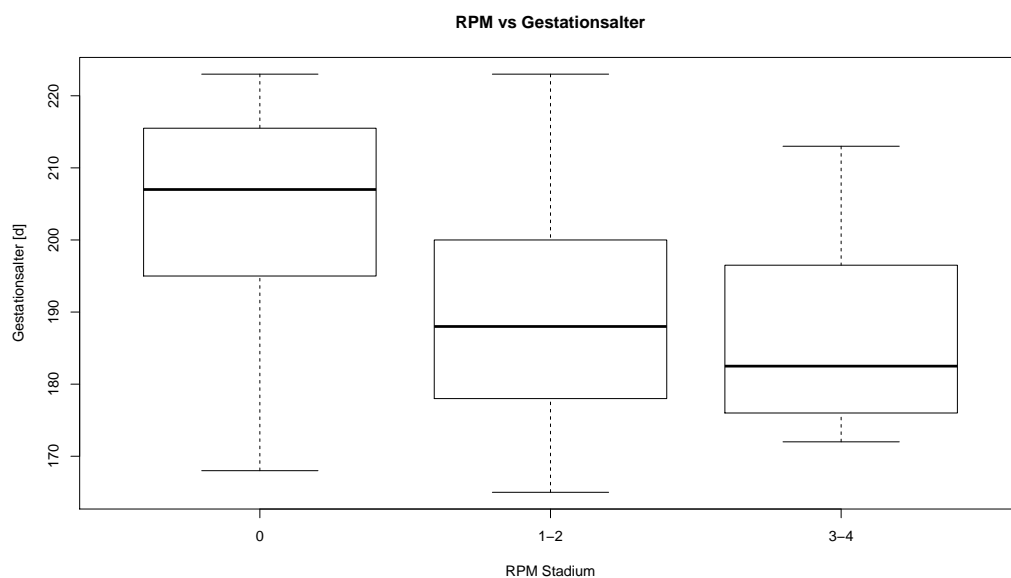


Abbildung 4.2: Die Abbildung zeigt die Verteilung des Gestationsalters in Abhängigkeit der RPM-Stadien 0, 1–2 und 3–4. Es ist deutlich zu erkennen, dass ein niedrigeres Gestationsalter mit einem höheren RPM-Stadium korreliert.

## 4.4 Sauerstoff

### 4.4.1 Pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung

In der Abbildung 4.3 ist die mittlere Sauerstoffsättigung für die pre- und post-Gruppe im Vergleich dargestellt. Der  $S_pO_2$  der pre-Gruppe war im Mittel stets höher, wobei sich ein signifikanter Unterschied insbesondere in den ersten Lebenstagen ergibt. In beiden Gruppe steigt der mittlere  $S_pO_2$  im Verlauf an und nähert sich einer mittleren Sauerstoffsättigung von 96 %.

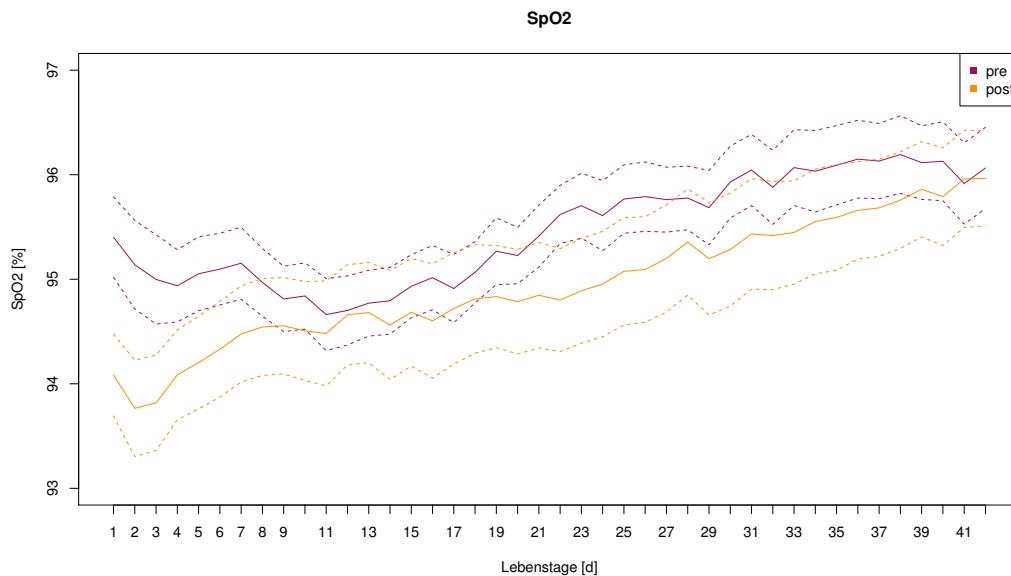


Abbildung 4.3: Die Abbildung zeigt die mittlere Sauerstoffsättigung der Kinder für die Jahre 2005–2006 (pre-Gruppe: lila) und 2008–2009 (post-Gruppe: orange) über den Zeitraum der ersten 42 Lebenstage im Vergleich. Die gestrichelten Linien begrenzen das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall.

**Repeated measurement ANOVA**

Error: id

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
group	1	2.974e+07	29741807	0.121	0.728
Residuals	247	6.083e+10	246272899		

Error: Within

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
day	1	4.748e+09	4.748e+09	1632.288	<2e-16 ***
group:day	1	1.878e+07	1.878e+07	6.456	0.0111 *
Residuals	10207	2.969e+10	2.909e+06		

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Tabelle 4.7: Die Tabelle zeigt den Output der *repeated measurement ANOVA* für den  $S_pO_2$  der ersten 42 Lebenstage

Im Output der *repeated measurement ANOVA* für den  $S_pO_2$  der ersten 42 Lebenstage bestätigt sich, dass sich die Varianz zwischen den Gruppen (*group*) nicht signifikant unterscheidet ( $p = 0.728$ ). Die Varianz innerhalb der Gruppe zeigt jedoch eine signifikante Veränderung der Kurvenverläufe über die Zeit (*day*) ( $p < 0.0001$ ). Dies bedeutet, dass der  $S_pO_2$  jeder Gruppe sich im Verlauf zwar signifikant ändert, jedoch entwickeln sich beide Gruppen in ähnlicher Weise, da die Varianz der Gruppen über die Zeit (*group:day*) nicht signifikant ist ( $p = 0.0111$ ).

 **$S_pO_2$  nach RPM-Stadien**

Die mittlere Sauerstoffsättigung für die Kinder der pre-Gruppe aufgeteilt nach den RPM-Stadien 0, 1–2 und 3–4 ist in der Abbildung 4.4 dargestellt (siehe Seite 24). Hier zeigt sich, dass die Kinder mit dem niedrigsten RPM-Stadium im Mittel den höchsten  $S_pO_2$  und umgekehrt die Kinder mit dem höchsten RPM-Stadium die niedrigsten Sättigungswerte aufweisen.

In der post-Gruppe findet sich die gleiche Entwicklung, auch wenn hier kein Kind ein Stadium 3 oder höher erreicht hat (siehe Abbildung 4.5 auf Seite 24). Die Patienten im Stadium 0 haben eine deutlich höhere mittlere Sauerstoffsättigung als die Kinder mit einem RPM-Stadium 1 oder 2.

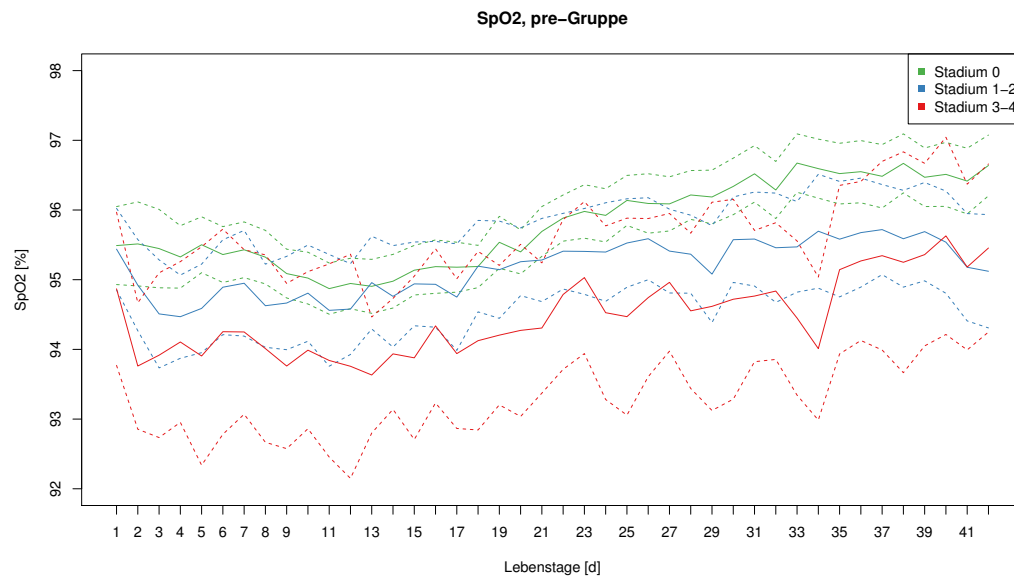


Abbildung 4.4: Die Abbildung zeigt die mittlere Sauerstoffsättigung der Kinder der pre-Gruppe in Abhängigkeit der RPM-Stadien 0 (grün), 1–2 (blau) und 3–4 (rot) über den Zeitraum der ersten 42 Lebenstage. Die gestrichelten Linien begrenzen das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall.

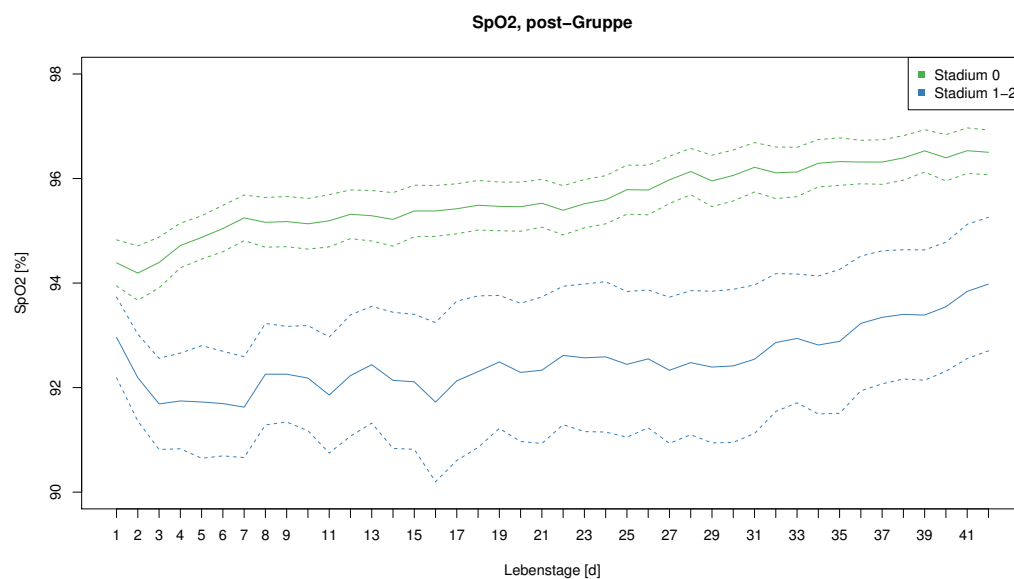


Abbildung 4.5: Die Abbildung zeigt die mittlere Sauerstoffsättigung der Kinder der post-Gruppe in Abhängigkeit der RPM-Stadien 0 (grün) und 1–2 (blau) über den Zeitraum der ersten 42 Lebenstage. Die gestrichelten Linien begrenzen das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall.

### 4.4.2 Inspiratorische Sauerstofffraktion

In der Abbildung 4.6 ist die mittlere inspiratorische Sauerstofffraktion für die pre- und post-Gruppe im Vergleich dargestellt. Hier zeigt sich, dass nach der Einführung des Sauerstoffprotokolls 2007 die Frühgeborenen in den ersten 14 Lebenstagen einen deutlich niedrigeren  $F_iO_2$  hatten. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich insbesondere in den ersten 7 Lebenstagen und ab dem 14. Lebenstag gleicht sich der  $F_iO_2$  der beiden Gruppen an.

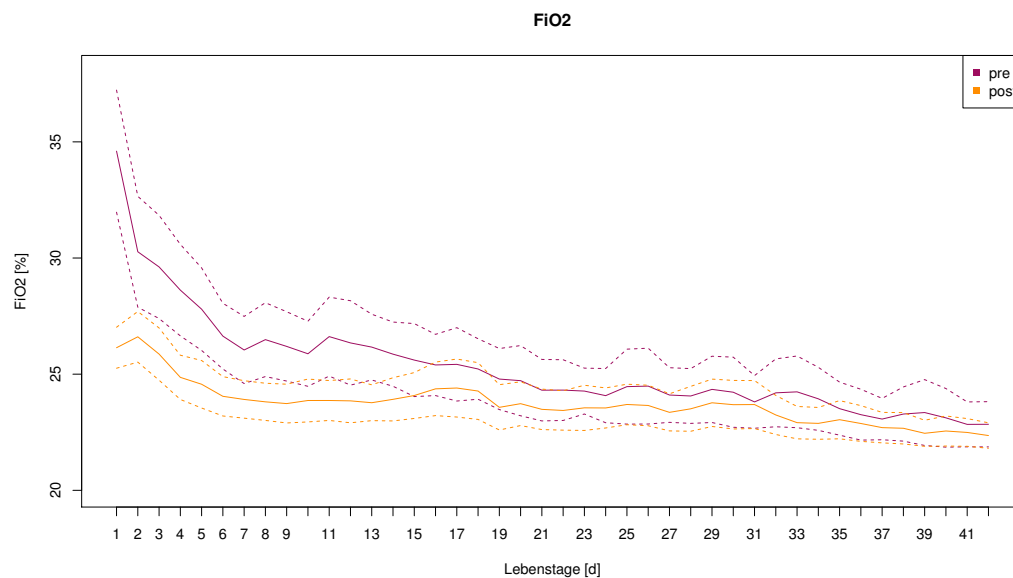


Abbildung 4.6: Die Abbildung zeigt die mittlere inspiratorische Sauerstofffraktion der Kinder für die Jahre 2005–2006 (pre-Gruppe: lila) und 2008–2009 (post-Gruppe: orange) über den Zeitraum der ersten 42 Lebenstage im Vergleich. Die gestrichelten Linien begrenzen das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall.

**Repeated measurement ANOVA**

Error: id

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)	
group	1	2.293e+09	2.293e+09	10.47	0.00138	**
Residuals	247	5.407e+10	2.189e+08			

Error: Within

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)	
day	1	4.999e+09	4.999e+09	2580.7	<2e-16	***
group:day	1	4.667e+08	4.667e+08	240.9	<2e-16	***
Residuals	10207	1.977e+10	1.937e+06			

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Tabelle 4.8: Die Tabelle zeigt den Output der *repeated measurement ANOVA* für den  $F_iO_2$  der ersten 42 Lebenstage

Im Gegensatz zum  $S_pO_2$  ergab sich im Output der *repeated measurement ANOVA* für den  $F_iO_2$  der ersten 42 Lebenstage in der Varianz zwischen den Gruppen (*group*) ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.00138$ ). Der mittlere  $F_iO_2$  der pre- und post-Gruppe unterscheidet sich somit signifikant. Ebenfalls hoch signifikant war die Varianz innerhalb der Gruppen. Der  $F_iO_2$  jeder Gruppe verändert sich über die Zeit signifikant (*day*) ( $p < 0.0001$ ) und er entwickelt sich über die Zeit in beiden Gruppen in unterschiedlicher Weise (*group:day*) ( $p < 0.0001$ ).

 **$F_iO_2$  nach RPM-Stadien**

Aufgeteilt in die RPM-Stadien 0, 1–2 und 3–4 zeigt sich in der pre-Gruppe, dass die Frühgeborenen, die ein RPM-Stadium 3 oder 4 entwickelt haben deutlich mehr Sauerstoff erhielten (siehe Abbildung 4.7 auf Seite 27). Aufgrund der geringen Patientenanzahl und der breiten Streuung der Messdaten ist das 95 %-Konfidenzintervall in dieser Gruppe jedoch sehr breit. Die Frühgeborenen mit einem RPM-Stadium 0 erhielten dagegen deutlich weniger Sauerstoff und der  $F_iO_2$  nähert sich im Verlauf rasch 21 %. Dies zeigt sich auch wieder in der post-Gruppe (siehe Abbildung 4.8 auf Seite 27). Kinder mit einem RPM-Stadium 1–2 erhielten deutlich mehr inspiratorischen Sauerstoff, als Kinder, die im Verlauf keine RPM ausbildeten.

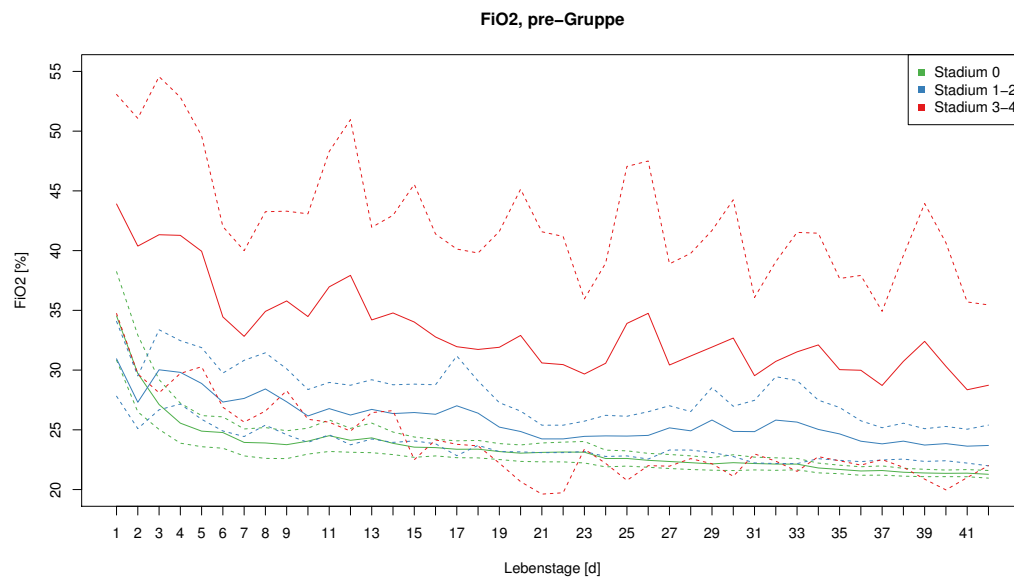


Abbildung 4.7: Die Abbildung zeigt die mittlere inspiratorische Sauerstofffraktion der Kinder der pre-Gruppe in Abhängigkeit der RPM-Stadien 0 (grün), 1–2 (blau) und 3–4 (rot) über den Zeitraum der ersten 42 Lebenstage. Die gestrichelten Linien begrenzen das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall.

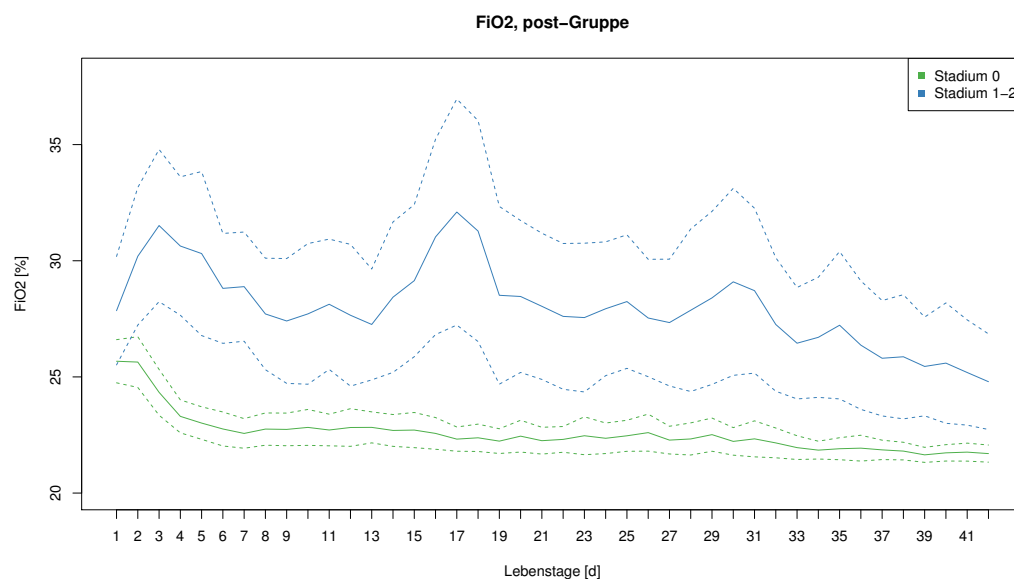


Abbildung 4.8: Die Abbildung zeigt die mittlere inspiratorische Sauerstofffraktion der Kinder der post-Gruppe in Abhängigkeit der RPM-Stadien 0 (grün) und 1–2 (blau) über den Zeitraum der ersten 42 Lebenstage. Die gestrichelten Linien begrenzen das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall.

## 4.5 Logistische Regressionsanalyse

Um zu ermitteln, ob in dieser Studie das Auftreten einer RPM von bereits beschriebenen Risikofaktoren begünstigt wird, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als Variablen wurden das Geburtsgewicht und Gestationsalter, Mehrlings- oder Einzelgeburten, das Geschlecht, der  $F_iO_2$  und  $S_pO_2$  der ersten 7 Lebenstage als Tagesmittelwerte, das Auftreten von Darmkomplikationen, intrakraniellen Blutungen oder der bronchopulmonalen Dysplasie und die Gabe von Transfusionen mit einbezogen.

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.35363	-0.03803	-0.00517	-0.00059	2.42545

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(>  z )	
(Intercept)	-3.197e+02	1.109e+02	-2.883	0.00394	**
Geburtsgewicht	-6.313e-03	4.566e-03	-1.383	0.16672	
Gestationsalter	-4.499e-02	7.011e-02	-0.642	0.52111	
Geschlecht(w)	1.476e+00	1.552e+00	0.951	0.34165	
FiO2	6.104e-01	2.017e-01	3.026	0.00248	**
SpO2	3.255e+00	1.137e+00	2.862	0.00421	**
IVH	5.357e+00	2.606e+00	2.056	0.03982	*
Perforation	4.459e+00	2.278e+00	1.957	0.05029	.
BPD	3.344e+00	2.122e+00	1.575	0.11519	
Transfusion	-2.086e+00	1.813e+00	-1.150	0.25004	
Zwilling	-1.931e-03	1.518e+00	-0.001	0.99899	
Drilling	-1.372e+01	3.025e+03	-0.005	0.99638	

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Null deviance: 90.046 on 247 degrees of freedom

Residual deviance: 24.300 on 236 degrees of freedom

AIC: 48.3

Number of Fisher Scoring iterations: 17

Tabelle 4.9: Die Tabelle zeigt den Output der logistischen Regressionsanalyse der RPM in Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht,  $F_iO_2$  und  $S_pO_2$  der ersten 7 Lebenstage als Tagesmittelwerte, dem Vorhandensein einer intrakraniellen Blutungen oder BPD, der Gabe von Transfusionen und Mehrlingsgeburten



Es ergeben sich signifikante  $p$ -Werte für die Variablen  $F_iO_2$  ( $p = 0.00248$ ),  $S_pO_2$  ( $p = 0.00421$ ) und das Auftreten von intrakraniellen Blutungen ( $p = 0.03982$ ). Hohe  $S_pO_2$ - und  $F_iO_2$ -Werte, sowie das Vorhandensein von intrakraniellen Blutung korrelieren in unserem Patientenkollektiv mit dem Auftreten einer RPM.



# Kapitel 5

## Diskussion

### 5.1 Inzidenz der RPM

Als ein immer fortwährendes Bestreben gilt es, die Behandlung und Therapie Frühgeborener sowie die Prävention von Erkrankungen zu verbessern. Dies ist zu einem Großteil durch Qualitätskontrollen und das Einführen, Einhalten und Überprüfen von Richtlinien und Standards zu erreichen. Nach der Einführung eines veränderten Sauerstoffmanagements im Jahr 2007 konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz der schweren RPM erzielt werden. Ebenso konnte auch die Notwendigkeit einer RPM-Therapie verringert werden.

Die Ergebnisse unserer Studie sind mit anderen deutschen und internationalen Studien, die für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g oder einem Gestationsalter < 30 Wochen eine Inzidenz der RPM zwischen 21 % und 56 % angeben (Jandeck et al., 2005), vergleichbar. Es ist jedoch zu beachten, dass in dieser Studie Kinder, welche nicht in der Universitätsklinik Leipzig geboren worden sind, ausgeschlossen wurden. Diese außerhalb geborenen Kinder unterlagen keinem einheitlichen Sauerstoffmanagement und es gab keine ausreichend dokumentierten Sauerstoffmesswerte für die Zeit vor der Aufnahme in der Neonatologie der Universitätsklinik Leipzig. Vor allem war jedoch in den Jahren 2008 und 2009 eine adäquate Umsetzung des geänderten Sauerstoffmanagements für die betroffenen Kinder nicht gewährleistet. Dadurch ist es möglich, dass die Inzidenz der RPM aller in der Universitätsklinik Leipzig behandelten Kinder von den vorliegenden Daten abweicht.

Auch bei Chow et al. (2003) führte das Umsetzen neuer Richtlinien für den Umgang mit inspiratorischem Sauerstoff zu einem drastischen Rückgang der höheren RPM-Stadien. Eine Reduktion des  $F_iO_2$  mit Vermeiden von Fluktuationen und Überregulieren bei Hyper- oder Hypoxien ist demnach in der Lage die Inzidenz der RPM zu senken.

## 5.2 Patientenkollektiv

Die beiden Gruppen pre (2005–2006) und post (2008–2009) waren vergleichbar und zeigten lediglich signifikante Unterschiede im Geschlecht und in der Gabe von Transfusionen. Bei Darlow et al. (2005) ergab sich eine erhöhte Assoziation zum männlichen Geschlecht. In der logistischen Regressionsanalyse unserer Daten fand sich jedoch keine Korrelation zwischen dem Auftreten einer schweren RPM und einem bestimmten Geschlecht. Die Gabe von Transfusionen ist als Risikofaktor für die Entwicklung einer RPM bereits beschrieben worden (Cooke et al., 1993), konnte jedoch nicht immer bestätigt werden (Chen et al., 2009). Die verringerte Gabe von Bluttransfusionen in den Jahren 2008 und 2009 könnte demnach zu einer Risikoreduktion für Entwicklung einer RPM beigetragen haben. Doch auch hier lässt sich aus unseren Daten kein Zusammenhang zwischen der Gabe von Transfusionen und dem Auftreten eines schweren RPM-Stadiums ableiten.

Wie bereits in anderen Studien gezeigt werden konnte (Schaffer et al., 1993; Fortes Filho et al., 2010), sind vor allem sehr unreife Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bzw. einem Gestationsalter < 28.0 Wochen von der RPM betroffen. Auch in dieser Studie wurde deutlich, dass Frühgeborene, welche eine RPM entwickelten, im Mittel ein wesentlich geringeres Geburtsgewicht und deutlich niedrigeres Gestationsalter aufwiesen. Jedoch konnte in der logistischen Regressionsanalyse keine signifikante Korrelation zwischen der Ausbildung einer schweren RPM und dem Geburtsgewicht bzw. dem Gestationsalter gefunden werden. Eine Abnahme des mittleren Gestationsalters und Geburtsgewichts über die Jahre, wie in anderen Studien beschrieben, konnte ebenfalls nicht festgestellt werden (Jandeck et al., 2005). Hingegen hat das mittlere Geburtsgewicht sogar um 6,9 g zugenommen. Dies könnte darin begründet sein, dass die meisten Studien, welche diesen Effekt beschreiben, Daten aus den Jahren vor 2000 betrachten und die Neonatologie in diesem Zeitraum große Fortschritte in der Behandlung Frühgeborener gemacht hat, was wiederum zu einem gesteigerten Überleben immer unreiferer Kinder führte. Auch heute noch trifft dies für Einzelfälle zu. Möglicherweise reichen diese Einzelfälle jedoch nicht aus um in einer größeren Studie einen deutlichen Effekt auf den Mittelwert auszuüben.

## 5.3 Outcome: Morbidität und Mortalität

Im Gegensatz zu großen multizentrischen, randomisierten Studien (Saugstad and Aune, 2014) konnte in der Analyse der Patientendaten von 2005–2006 und 2008–2009 keine erhöhte Mortalität oder Morbidität nach der Umstellung des Sauerstofftherapiemanagements festgestellt werden. In den

von Stenson et al. (2013) veröffentlichten Ergebnisse der BOOST II Studie ergab sich nach Überarbeitung des verwendeten Pulsoximeter-Algorithmus eine erhöhte Mortalität in der Patientengruppe, die eine Sauerstoffsättigung von 85 bis 89 % zum Zielbereich hatte. 23,1 % der eingeschlossenen Kinder verstarben, im Gegensatz zu 15,9 % der Kinder aus der anderen Patientengruppe, welche ein Zielbereich von 91–95 %  $S_pO_2$  hatte. Es ergab sich ein relatives Risiko von 1,45 in der niedrigeren Sättigungs-Gruppe zu versterben. Daher gelangte man zu dem Schluss, Sättigungen von unter 90 % zu vermeiden. In unserer Studienpopulation ergab sich eine mittlere Sauerstoffsättigung von ca. 95 %, obwohl niedrigere Werte angestrebt waren. Möglicherweise bietet der Zielbereich zwischen 91 und 95 %  $S_pO_2$  die größte Sicherheit für Frühgeborene und eine Sauerstoffsättigung von < 90 % sollte heutzutage nicht mehr angestrebt werden.

## 5.4 Umsetzung des Sauerstoffprotokolls

Durch das, in anderen Studien entdeckte, erhöhte Mortalitätsrisiko für Kinder mit einem restriktiveren Sauerstoffmanagments, kam die aktuelle Expertenmeinung 2013 zu dem Schluss eine Sauerstoffsättigung von < 90 % zu vermeiden. In der 2007 an der Universitätsklinik Leipzig eingeführten Richtlinie für die Gabe von Sauerstoff bei Frühgeborenen wurde eine Sauerstoffsättigung von 85–95 % angestrebt. Die Auswertung der Sauerstoffdaten ergab, dass hiernach zwar eine Reduktion im gemessenen  $S_pO_2$  erreicht werden konnte, diese jedoch nicht signifikant war. Ebenso konnte gezeigt werden, dass trotz der Maßgabe einen Zielbereich von 85–95 % Sauerstoffsättigung einzuhalten, der gemessene mittlere  $S_pO_2$  vor und nach der Umstellung größtenteils zwischen 94 und 96% lag. Eine Analyse von Ford et al. (2006) hat ergeben, dass für die erfolgreiche Einführung und Umsetzung eines neuen Sauerstoffprotokolls viele Faktoren von Bedeutung sind. Dies sind unter anderem ein gut durchdachtes und uneindeutiges Protokoll, Schulung des Personals, Beantworten von Rückfragen, frühzeitige Evaluation mit der Fragestellung ob die Vorgaben erreicht wurden und ggf. Nachschulung des Personals bei noch vorhandenen Mängeln.

Hagadorn et al. (2006) hat sich in der AVIOx Studie ebenfalls mit der Fragestellung beschäftigt, inwiefern die vorgegebenen Zielbereiche für die Sauerstoffsättigung von Frühgeborenen eingehalten wurden. Die Studie ergab, dass die Zielwerte in einem Großteil der Zeit überschritten wurden und die Patienten häufig eine höhere Sauerstoffsättigung hatten als vorgegeben. Auch in unserer Studie lag der gemessene mittlere  $S_pO_2$  über dem angestrebten Zielwert. Dies könnte in Anlehnung an die Ergebnisse von Ford et al. (2006) und Hagadorn et al. (2006) darin begründet liegen, dass die Schulung des Personals nicht ausreichend war, bzw. die untere Sättigungsgrenze zur Prävention häufiger Hypoxien vermieden wurde. Eine Sauerstoffsättigung

von  $< 95\%$  galt als eine Gefahr für das Kind, da man früher von einer physiologischen Sauerstoffsättigung von  $98\text{--}100\%$  wie beim Erwachsenen ausgegangen war. Die Erkenntnis, dass insbesondere hohe inspiratorische Sauerstofffraktionen von  $> 50\%$  eine ebenso große Gefahr für das Wohl des Kindes darstellen, setzte sich möglicherweise nur langsam durch, ebenso wie ein daraus resultierendes Umdenken. Außerdem könnten die Alarme des Pulsoximeters nicht nah genug an die angestrebten Zielwerte angepasst worden sein, wodurch ebenfalls zu hohe Werte akzeptiert wurden. Eine unzureichende Compliance des Personals bzw. nicht ausreichende Förderung der Compliance könnte eine weitere Fehlerquelle sein. Die Fehlerdiskussion lässt sich jedoch ohne genaue Angaben nicht weiterführen.

## 5.5 Auswertung der Sauerstoffdaten

Sieht man sich den inspiratorisch verabreichten Sauerstoff an, erkennt man einen deutlichen Wandel in der Gabe des  $F_iO_2$  vor und nach 2007. Insbesondere in den ersten Lebenstagen konnte der  $F_iO_2$  drastisch reduziert werden. Dies geschah ohne einen signifikanten und deutlich erkennbaren Effekt im gemessenen  $S_pO_2$  der Kinder. Ziel der 2007 eingeführten Sauerstoffrichtlinie war es, den inspiratorischen Sauerstoff zu reduzieren, Gaben von  $> 0.3 F_iO_2$  zu vermeiden, die Einstellungen regelmäßig zu kontrollieren und ggf. bei einem zu hohen inspiratorischen Sauerstoffanteil Ursachen hierfür zu suchen und zu beseitigen. Die Daten lassen darauf schließen, dass sich die Gabe von Sauerstoff deutlich reduzieren lässt, ohne dabei messbar niedrigere Sättigungen zu registrieren. Im Umkehrschluss könnte man die Vermutung äußern, dass bei Frühgeborenen eine Erhöhung des  $F_iO_2$  in vielen Fällen nicht zwangsläufig zu einer erhöhten Sauerstoffsättigung führt. Dieser Effekt wird vor allem auch in der Gruppe der Kinder mit einer RPM im Stadium 3–4 besonders deutlich. Hierbei handelt es sich vor allem um Frühgeborenen mit einem besonders jungen Gestationsalter und niedrigem Geburtsgewicht. Diese Patientengruppe hat insgesamt einen deutlich höheren inspiratorischen Sauerstoffanteil mit Sauerstofffraktionen von bis zu  $40\%$  erhalten. Trotz des hohen  $F_iO_2$  lag die gemessene periphere Sauerstoffsättigung der Frühgeborenen jedoch lediglich bei im Schnitt  $94\%$  und damit klar unter dem  $S_pO_2$  von  $> 95\%$  der anderen Kinder. Durch den geringen Stichprobenumfang ergab sich jedoch eine weite Streuung der Messwerte und keine Signifikanz. Prägnanter sieht man diesen Effekt in der post-Gruppe zwischen den Frühgeborenen mit einer leichtgradigen RPM im Stadium 1 und 2 und denen ohne RPM. Trotz der höheren  $F_iO_2$  mit ca.  $30\%$  gegenüber  $23\%$  haben die Kinder mit einem RPM Stadium 1–2 einen niedrigeren  $S_pO_2$  von  $92\text{--}93\%$  gegenüber  $94\text{--}96\%$  und profitieren nach aller Wahrscheinlichkeit nicht von einem erhöhten Sauerstoffangebot. Vielmehr gewinnt die toxische Wirkung des Sauerstoff an Bedeutung. So

kommt es zur Bildung von Sauerstoffradikalen und Schädigung der Retina sowie anderer Organe.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es nach der Einführung eines Sauerstoffprotokolls 2007 zu keiner signifikanten Reduktion im Bereich des gemessenen  $S_pO_2$  kam, jedoch konnte die Gabe von inspiratorischem Sauerstoff insbesondere in den ersten Lebenstagen signifikant reduziert werden. Da die Gabe von hohen Konzentrationen an Sauerstoff ein gesicherter Risikofaktor für die Ausbildung einer RPM bei Frühgeborenen ist (Patz et al., 1952), könnte die Reduktion des  $F_iO_2$  in dieser Studie maßgeblich zu einer signifikanten Abnahme der RPM in den Jahren 2008 und 2009 beigetragen haben. Auch in der logistischen Regressionsanalyse ergab sich eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten einer schweren RPM und dem  $F_iO_2$  und  $S_pO_2$ , wobei der  $F_iO_2$  möglicherweise die entscheidendere Rolle zukommt. Der  $F_iO_2$  findet in den meisten Studien leider kaum Beachtung, obwohl er ein wichtiger und exakt zu bestimmender Einflussfaktor ist. Der  $S_pO_2$  hingegen hängt stark von der Lungenreife des Kindes ab und lässt keine Rückschlüsse auf den  $F_iO_2$  zu und somit auch nicht auf die potentiell toxische Wirkung des inspiratorischen Sauerstoffanteils. Der  $S_pO_2$  ist ohne Zweifel eine wichtige Messgröße in der Betreuung, Einschätzung und Behandlung Frühgeborener, nicht zuletzt weil er einfach gemessen werden kann. Jedoch empfiehlt es sich, anhand der Auswertung unserer Daten, diesen Parameter im Zusammenhang mit der inspiratorischen Sauerstofffraktion zu bewerten.

## 5.6 Einschränkungen der Studie

Es bleibt zu erwähnen, dass es sich hier um eine retrospektive Studie mit einer relativ kleinen Patientenzahl handelt. Des Weiteren könnte die Aussagekraft der Studie zusätzlich durch wenige fehlende Daten, mögliche Fehler in der Dokumentation der Patientendaten, sowohl innerhalb der Datenbanken als auch in den handschriftlich geführten Akten, sowie dem fehlenden Auftreten einer RPM im Stadium 3 oder höher in den Jahren 2008 und 2009 eingeschränkt sein. Für eine Sicherung der hier beobachteten Effekte auf die Entwicklung einer RPM und die Ableitung einer Empfehlung zur Prävention der Frühgeborenenretinopathie sind große multizentrische, randomisierte und prospektive Studien nötig. Durch die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse einer solchen Studie (Saugstad and Aune, 2014), ist es jedoch unbedingt empfehlenswert, Sättigungen von  $< 90\%$  zu vermeiden. In Anlehnung an die Ergebnisse von Chow et al. (2003) und dem veröffentlichten Umgang im Management des  $F_iO_2$  wäre es jedoch ratsam weitere Studien zu erheben, welche insbesondere den Effekt von einer gezielten Reduktion des  $F_iO_2$  auf die Sauerstoffsättigung und die Auswirkungen auf die Entwicklung einer RPM beobachten.

## 5.7 Weitere Forschungsergebnisse

Zusätzlich ist es noch wichtig, die Frühgeborenenretinopathie ganzheitlich zu betrachten. Um das Auftreten der Erkrankung vermeiden zu können und noch besser zu verstehen, muss die Pathophysiologie weiter erforscht werden. Ein neuer Ansatz zum besseren Verständnis der retinalen Gefäßentwicklung in Abhängigkeit von einer durch Licht getriggerten Melanopsin-Expression im Tiermodell wird zum Beispiel in einer Studie von Rao et al. (2013) untersucht. Zusätzlich ist die Identifizierung weiterer Risikofaktoren von Bedeutung. Manche identifizierte Risikofaktoren, wie das Gestationsalter oder Geburtsgewicht, lassen sich nicht beeinflussen. Andere wiederum, wie zum Beispiel der IGF-1 können in vielerlei Hinsicht von Bedeutung sein. Zum Einen entwickelte Löfqvist et al. (2009) auf Grundlage der Erkenntnis, dass niedrige IGF-1-Konzentrationen mit dem Auftreten einer RPM assoziiert sind, den *WINROP-Algorithmus* zur besseren Vorhersagbarkeit der Erkrankung. Die bisherigen Leitlinien sehen vor, alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Wochen bzw. bei unbekanntem Gestationsalter mit einem Geburtsgewicht < 1500 g, sowie alle Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 32 und 36 Wochen, welche postnatal mehr als 3 Tage Sauerstoff erhalten haben, zu untersuchen (Jandeck et al., 2008). Zum Glück jedoch wird, unter anderem durch die immer besser werdende postnatale Überwachung und Betreuung der Frühgeborenen, das Auftreten einer interventionsbedürftigen RPM immer seltener. Es werden demnach viele Kinder einem aufwändigen und belastendem Screeningverfahren unterzogen, aus dem sich lediglich für wenige Kinder eine therapeutische Konsequenz ergibt (Oberacher-Velten et al., 2012). In dieser Studie waren es immerhin 249 Kinder, wovon lediglich 7 (2,8 %) ein behandlungsbedürftiges Stadium entwickelten. Durch eine bessere Vorhersagbarkeit, wie sie zum Beispiel durch den *WINROP-Algorithmus* erreicht wurde, ließen sich viele unnötige und belastende Untersuchungen vermeiden. Zum Anderen eröffneten sich durch die Entdeckung der Rolle von IGF-1 neue Therapieansätze. Vanhaesebrouck et al. (2009) konnte zeigen, dass durch die exogene Zufuhr von IGF-1 das Risiko der Ausbildung einer Retinopathie im Mausmodell signifikant gesenkt werden konnte. Dies weist unter anderem auch auf die Bedeutsamkeit der Erforschung neuer und der Weiterentwicklung bestehender Therapieansätze hin, wie neben der bereits etablierten operativen Therapie (Krohne et al., 2012), die medikamentöse Therapie mittels intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wie z.B. Bevacizumab (Mintz-Hittner et al., 2011).

## 5.8 Empfehlungen

Durch die geringe Patientenzahl und der Tatsache, dass es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Analyse handelt, können Empfehlungen nur unter



Vorbehalt ausgesprochen werden. Wie bereits erwähnt sind randomisierte und prospektive Studien notwendig um die Erkenntnisse unserer Studie zunächst noch zu verifizieren. Es bleibt jedoch bestehen, dass gemäß aktueller Expertenmeinungen (Saugstad and Aune, 2014) Sauerstoffsättigungen von  $< 90\%$  vermieden werden sollten, da sie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Frühgeborene darstellen. Ebenso sollten Sauerstoffsättigungen von  $> 98\%$  vermieden werden, da hierdurch das Risiko eine RPM zu entwickeln signifikant erhöht wird.

Es sind jedoch nach wie vor weitere Studien notwendig um spezifischere Empfehlungen für ein optimales Sauerstoffmanagement abgeben zu können. Jedoch wäre es sinnvoll in zukünftigen Studien neben dem  $S_pO_2$  auch den  $F_iO_2$  auszuwerten, da wir zeigen konnten, dass sich der  $F_iO_2$  drastisch reduzieren lässt, ohne klinisch relevante niedrigere Sättigungswerte zu registrieren. Dadurch folgt, dass der  $F_iO_2$  eventuell der sensiblere Parameter für die Darstellung der Sauerstofftherapie ist und dadurch bessere Hilfestellungen im Management der Sauerstofftherapie gegeben werden können. Zudem korreliert das Auftreten einer RPM eventuell besser mit dem  $F_iO_2$  als mit dem  $S_pO_2$  und lässt sich möglicherweise durch einen sensibleren Umgang mit dem inspiratorischen Sauerstoffanteil reduzieren, ohne dadurch kritische Sättigungswerte mit einer verbundenen erhöhten Mortalität zu riskieren.



# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades:  
Dr. med.

Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie an der Klinik für Neonatologie  
der Universität Leipzig vor und nach Einführung eines neuen Sauerstoff-  
therapiemanagements

eingereicht von:  
Nicole Kaczmarczyk

angefertigt in der :  
Klinik für Neonatologie der Universität Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Leipzig

betreut von:  
PD Dr. med. habil. M. Knüpfer  
Dr. med. W. Rasche

März 2015

Die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum (RPM)) ist eine Erkrankung der Netzhaut, die vor allem sehr unreife Frühgeborene betrifft und in ihrem Endstadium zur Erblindung führen kann (Terry, 1942). Bei der Geburt ist die Netzhaut der unreifen Frühgeborenen noch nicht vollständig vaskularisiert. Der plötzliche postpartale Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks führt in der ersten Phase der Pathogenese zu einer Hyperoxie, wodurch die retinale Gefäßaussprossung zum Erliegen kommt. In der zweiten Phase resultiert aus der sistierten Gefäßentwicklung eine Hypoxie der Netzhaut mit Ausschüttung von Angiogenesefaktoren wie dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Am Übergang von vaskularisierter zu avaskulärer Netzhaut kommt es zu unkontrollierten Neovaskularisationen. Diese Gefäße sind jedoch brüchig und können auch in den Glaskörper hineinwachsen. Die deutsche Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der RPM sieht deshalb eine regelmäßige Untersuchung insbesondere für Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Wochen vor (Jandek et al., 2008). Die Erkrankung kann in 3 Zonen und 5 Stadien eingeteilt werden. Bei den Stadien 1 und 2 handelt es sich um eine leicht ausgeprägte RPM, die in den meisten Fällen keine Therapie sondern lediglich Nachuntersuchungen benötigt. Im Stadium 3 ist eine prominente Leiste mit extraretinalen Proliferationen vorhanden. Zusätzlich können die Gefäße vermehrt geschlängelt und erweitert sein (*plus disease*). Dies ist das häufigste Stadium in dem eine Therapie der RPM notwendig wird. Die Therapie der Wahl stellt zur Zeit die Laserkoagulation der avaskulären Netzhaut dar.

Ein gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung einer RPM ist die Gabe von hohen Konzentrationen an Sauerstoff nach der Geburt (Patz et al., 1952; Ashton et al., 1954). Eine daraufhin erfolgte restriktivere Gabe von Sauerstoff führte zwar zu einem deutlichen Rückgang der RPM, jedoch auch zu einer deutlich erhöhten Mortalität (Avery, 1960). Trotz großer prospektiver und randomisierter Studien existiert bis heute keine einheitliche Richtlinie in der Sauerstofftherapie Frühgeborener.

Nachdem Chow et al. (2003) zeigen konnte, dass nach der Einführung eines Sauerstoffprotokolls die Inzidenz der RPM signifikant abnahm, erfolgte auch 2007 in der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Leipzig die Einführung eines Sauerstoffprotokolls. Dieses hatte zum Ziel die Gabe von inspiratorischem Sauerstoff nach Möglichkeit zu senken und strebte eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung ( $S_pO_2$ ) von 85–93 % mit zusätzlicher Sauerstoffgabe und von > 90 % wenn kein zusätzlicher Sauerstoff gegeben wurde an. Vor 2007 gab es keine einheitliche Richtlinie für den Umgang mit inspiratorischem Sauerstoff. Eine inspiatorische Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ ) von > 50 % im Kreißsaal und in den ersten Lebenstagen war jedoch nicht unüblich.

Diese Arbeit vergleicht Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Wochen bei Geburt, welche in den Jahren von 2005 bis 2006 und 2008 bis 2009 in der Universitätsklinik Leipzig geboren und einem RPM-Screening unterzo-

gen wurden. Kinder, die in einem peripheren Krankenhaus geboren worden oder vor Beendigung der Therapie in ein solches Haus verlegt worden sind, wurden ausgeschlossen. Ebenso fanden die Daten der 2007 geborenen Kinder keinen Eingang in die statistische Analyse, um die Auswertung nicht durch Fehler in der Übergangsphase 2007 und der anschließenden Anwendung des noch neuen Protokolls zu verfälschen.

Insgesamt wurden 268 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen. Hier-von wurden 102 Kinder im Zeitraum von 2005–2006 vor der Intervention (pre-Gruppe) und 166 Kinder von 2008–2009 nach der Einführung des neuen Sauerstoffprotokolls (post-Gruppe) berücksichtigt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gestationsalter bei Geburt ( $28.3 \pm 2.1$  Wochen und  $28.2 \pm 2.3$  Wochen), im Geburtsgewicht ( $1082,9 \pm 403,2$  g und  $1089,8 \pm 413,1$  g), bei der Körperlänge bei Geburt ( $37,1 \pm 4,2$  cm und  $36,5 \pm 4,4$  cm), beim Kopfumfang bei Geburt ( $25,4 \pm 2,5$  cm und  $25,6 \pm 3,1$  cm) und beim Anteil von Einzelgeburten zu Mehrlingsgeburten (70,6 % und 74,7 %; jeweils  $p > 0.05$ ). Statistisch signifikant war ein erhöhter Anteil männlicher Neugeborener in der post-Gruppe. So waren in der pre-Gruppe 39,2 % und in der post-Gruppe 58,4 % der Kinder männlich ( $p = 0.0026$ ).

In der pre-Gruppe sind 8 von 102 Kindern (7,8 %) verstorben und in der post-Gruppe waren es 11 von 166 (6,6 %). Somit ergab sich keine signifikante Veränderung in der Mortalität nach der Intervention ( $p = 0.81$ ). Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten folgender Erkrankungen: Darmkomplikationen im Sinne einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) und fokaler intestinaler Perforationen (FIP) (7,8 % zu 8,4 %), Bronchopulmonaler Dysplasien (BPD) (50,0 % zu 43,6 %), intrakranieller Blutungen (22,5 % zu 16,3 %) und periventrikulärer Leukomalazien (PVL) (1,0 % zu 0,6 %; jeweils  $p > 0.05$ ).

In den Jahren 2005–2006 und 2008–2009 wurde bei 94 bzw. 155 Kindern ein RPM-Screening durchgeführt. Dabei fanden sich bei 55 (58,5 %) bzw. 120 (77,4 %) der Kinder keinerlei Anzeichen für eine RPM. Die Inzidenz der RPM betrug 41,5 % (39 von 94 Kinder) in der pre-Gruppe und 22,6 % (35 von 155 Kinder) in der post-Gruppe. 17 (18,1 %) bzw. 30 (19,4 %) Kinder entwickelten ein Stadium 1 und 10 (10,6 %) bzw. 5 (3,2 %) ein Stadium 2. An einer höhergradigen RPM erkrankte in der post-Gruppe kein Kind. In der pre-Gruppe waren es 12 Kinder, wovon 11 (11,7 %) ein Stadium 3 (davon 6 (6,4 %) mit einer *plus-disease*) und 1 Kind (1,1 %) ein Stadium 4 ausbildeten. Die Kinder nach der Intervention entwickelten signifikant seltener eine RPM und das Auftreten eines Stadiums 3 oder höher der RPM sank von 12,8 % auf 0 % ( $p = 0.0005$ ). Die Notwendigkeit einer Therapie der RPM reduzierte sich von 7,4 % auf 0 % in den Jahren 2008 und 2009 ( $p = 0.00095$ ).

Außerdem konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter mit einer höhergradigen RPM assoziiert ist. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, die ein geringes

Geburtsgewicht und niedriges Gestationsalter als Risikofaktoren für die Erkrankung an einer RPM herausstellten (Schaffer et al., 1993).

Die Auswertung der pulsoximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung ( $S_pO_2$ ) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ ) ergab, dass der  $S_pO_2$  über die ersten sechs Lebenswochen kontinuierlich angestiegen ist und sich in einem Bereich zwischen 94 und 96 % bewegt hat. Der  $S_pO_2$  der post-Gruppe war dabei stets niedriger als der  $S_pO_2$  der pre-Gruppe. Jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (*repeated measurement ANOVA*  $p = 0.728$ ). Im  $F_iO_2$  zeigte sich, dass nach der Einführung des Sauerstoffprotokolls der inspiratorische Sauerstoffanteil deutlich reduziert werden konnte. Insbesondere in den ersten Lebenstagen konnte der  $F_iO_2$  rasch von  $> 30$  % in der pre-Gruppe auf  $< 25$  % in den Jahren 2008–2009 (post-Gruppe) gesenkt werden. In der *repeated measurement ANOVA* ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.00138$ ). In der Darstellung der Sauerstoffwerte in Abhängigkeit von den RPM-Stadien 0, 1–2 und 3–4 ist zu erkennen, dass Kinder mit einer höhergradigen RPM höhere  $F_iO_2$ -Werte, jedoch gleichzeitig niedrigere  $S_pO_2$ -Werte hatten. Dies könnte darin begründet liegen, dass es sich bei den Kindern mit einer höhergradigen RPM um sehr unreife Kinder handelte und somit auch um Kinder mit einer noch unterentwickelten Lungenreife. Diesen Effekt erkennt man ebenfalls im Vergleich der Frühgeborenen ohne Retinopathie mit den Kindern mit einer RPM im Stadium 1–2. Bei den Kindern ohne RPM nähert sich der  $F_iO_2$  nach den ersten Lebenstagen hingegen rasch den 21 % an, während der  $S_pO_2$  mit 95–96 % höher als bei allen erkrankten Kindern ist.

Auch in der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass hohe  $S_pO_2$ - und  $F_iO_2$ -Werte sowie das Auftreten einer intrakraniellen Blutung mit schwerwiegenden RPM-Stadien korreliert. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass es sich bei den Kindern mit einem RPM-Stadium 3 oder 4 um besonders unreife Frühgeborene handelt, welche ebenfalls anfälliger für weitere Komplikationen wie dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen sind.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass nach der Einführung und Umsetzung des Sauerstoffprotokolls 2007 eine signifikante Reduktion in der Inzidenz der RPM erzielt wurde. Gleichfalls war eine Therapie der RPM signifikant seltener notwendig. Eine mögliche Erklärung bietet die deutliche Reduzierung des  $F_iO_2$  in den Jahren 2008 und 2009 gegenüber den Vorjahren 2005 und 2006, die jedoch ohne eine klinisch relevante Reduzierung der Sauerstoffsättigung einhergeht. Ein hoher inspiratorischer Sauerstoff gilt als gesicherter Risikofaktor in der Pathogenese der RPM, wobei jedoch die Gefahr besteht durch eine zu drastische Reduktion in der Sauerstoffgabe eine Erhöhung der Mortalität zu bewirken, wie bei Stenson (2013) beschrieben. Trotz signifikanter verminderter  $F_iO_2$ -Gabe und leichter Reduktion des  $S_pO_2$  in unserer Studie, konnte keine erhöhte Mortalitätsrate festgestellt werden. Trotzdem empfiehlt es sich Sättigungen

von  $< 90\%$  zu vermeiden um keine Erhöhung der Mortalität zu riskieren. Ebenso erstrebenswert ist es jedoch auch bei zusätzlicher Sauerstoffgabe Sättigungen von  $> 98\%$  zu vermeiden, um das Retinopathierisiko zu senken.

Der Vergleich des im Sauerstoffprotokoll angestrebten Sättigungsbereichs von 85–95 % mit dem tatsächlichen Sättigungsbereich von ca. 95 % hat gezeigt, dass die Tendenz eher zu der höheren Grenze geneigt war. Im  $F_iO_2$  konnte hingegen eine deutliche Reduktion des inspiratorischen Sauerstoffs von  $> 25\%$  auf Werte  $< 25\%$  erzielt werden. Dadurch kann die Umsetzung des Sauerstoffprotokolls als Erfolg und Zugewinn für den Umgang mit therapeutischem Sauerstoff gewertet werden. Eine Herausforderung stellt der Umgang mit Fehlerquellen dar, wie das Tolerieren von zu hohen Sättigungswerten, Vermeidung der unteren Sättigungsgrenze, ungenügende Schulung und Compliance des Personals, sowie nicht ausreichend eng gesetzte Alarmgrenzen des Pulsoximeters.

Kinder, die eine höhergradige RPM entwickelten, haben häufig erhöhte Gaben von  $> 30\%$  inspiratorischem Sauerstoff erhalten. Trotzdem lag der gemessene  $S_pO_2$  dieser Kinder leicht unterhalb des durchschnittlichen  $S_pO_2$  der anderen Kinder. Eine mögliche Erklärung wäre, dass es sich bei diesen Kindern um meist sehr unreife Frühgeborene mit zahlreichen Komorbiditäten handelt. So ist zum Beispiel auch die Lunge häufig unterentwickelt und trotz hohem  $F_iO_2$  findet nur eine mäßige Oxygenierung statt. Gleichzeitig bilden sich jedoch schädliche Sauerstoffradikale, welche das Gewebe schädigen.

Der  $S_pO_2$  ist ohne Zweifel ein wichtiger Parameter für die Betreuung, Einschätzung und Behandlung Frühgeborener, nicht zuletzt weil er einfach gemessen werden kann. Jedoch empfiehlt es sich, anhand unserer Daten, diesen Parameter in Zusammenhang mit dem  $F_iO_2$  zu bewerten, da er der sensiblere Parameter für die Darstellung der Sauerstofftherapie zu sein scheint. Dieser findet leider in den meisten Studien keine Erwähnung, obwohl es sich hierbei um eine wichtige Einflussgröße handelt. Ebenso könnten durch weitere Studien mit Auswertung des  $F_iO_2$  eventuell bessere Hilfestellungen im Management der Sauerstofftherapie zur Prävention einer RPM gegeben werden. Um unsere Ergebnisse in allgemeingültige Richtlinien umsetzen zu können sind randomisierte und prospektive Studien vonnöten. Die zahlreichen neuen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Frühgeborenenretinopathie, die nach wie vor ein aktuelles und bedeutsames Thema darstellt, lassen jedoch darauf hoffen, dass vielversprechende Verbesserungen in der Prävention, Behandlung und Therapie der RPM erzielt werden können.





# Kapitel 7

## Literaturverzeichnis

American Academy of Pediatrics (2013). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 131(1):189–195.

Arand, J. (2009). Neodat - Paedsoft Software für die Pädiatrie.

Ashton, N., Ward, B., and Serpell, G. (1954). Effect of Oxygen on Developing Retinal Vessels with Particular Reference to the Problem of Retrolental Fibroplasia. *British Journal of Ophthalmology*, 38:397–432.

Askie, L. M., Brocklehurst, P., Darlow, B. a., Finer, N., Schmidt, B., and Tarnow-Mordi, W. (2011). NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics*, 11(1):6.

Avery, M. E. (1960). Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *The Journal of Pediatrics*, 57(4):553–9.

AWMF Leitlinie (2012). Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. *Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin*.

Bizzarro, M. J., Hussain, N., Jonsson, B., Feng, R., Ment, L. R., Gruen, J. R., Zhang, H., and Bhandari, V. (2006). Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 118(5):1858–63.

Bolton, D. and Cross, K. (1974). Further Observations On Cost Of Preventing Retrolental Fibroplasia. *The Lancet*, 303(7855):445–448.

Brooks, S. E., Marcus, D. M., Gillis, D., Pirie, E., Johnson, C. M. H., and Bhatia, J. (1999). The Effect of Blood Transfusion Protocol on Retinopathy of Prematurity: A Prospective, Randomized Study. *Pediatrics*, 104(3):514–518.

- Calder, P. C., Jensen, G. L., Koletzko, B. V., Singer, P., and Wanten, G. J. A. (2010). Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive care medicine*, 36(5):735–49.
- Campbell, K. (1951). Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *The Medical Journal of Australia*, 2(2):48–50.
- Chen, H.-L., Tseng, H.-I., Lu, C.-C., Yang, S.-N., Fan, H.-C., and Yang, R.-C. (2009). Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatrics and Neonatology*, 50(3):110–6.
- Chen, J., Connor, K. M., Aderman, C. M., and Smith, L. E. H. (2008). Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(2):526–33.
- Chen, M. L., Guo, L., Smith, L. E. H., Dammann, C. E. L., and Dammann, O. (2010). High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*, 125(6):e1483–92.
- Chow, L. C., Wright, K. W., and Sola, A. (2003). Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants? *Pediatrics*, 111(2):339–345.
- Clemens, S. (1999). Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgebo-  
renen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 147:848–854.
- Connor, K. M., SanGiovanni, J. P., Lofqvist, C., Aderman, C. M., Chen, J., Higuchi, A., Hong, S., Pravda, E. A., Majchrzak, S., Carper, D., Hellstrom, A., Kang, J. X., Chew, E. Y., Salem, N., Serhan, C. N., and Smith, L. E. H. (2007). Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nature medicine*, 13(7):868–73.
- Cooke, R. W., Clark, D., Hickey-Dwyer, M., and Weindling, A. M. (1993). The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *European Journal of Pediatrics*, 152(10):833–6.
- Crawford, M. A., Costeloe, K., Ghebremeskel, K., Phylactos, A., Skirvin, L., and Stacey, F. (1997). Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 66(4 Suppl):1032S–1041S.
- Cross, K. (1973). Cost Of Preventing Retrolental Fibroplasia? *The Lancet*, 302(7835):954–956.
- Cunningham, StevenFleck, B. W. (1995). Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *The Lancet*, 346(8988):1464–5.

- Darlow, B. A., Hutchinson, J. L., Henderson-Smart, D. J., Donoghue, D. A., Simpson, J. M., and Evans, N. J. (2005). Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*, 115(4):990–6.
- Deeg, K. H. and Staudt, F. (1999). Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in der Medizin*, 20:165–170.
- Englert, J. A., Saunders, R. A., Purohit, D., Hulsey, T. C., and Ebeling, M. (2001). The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 21(1):21–6.
- Ford, S. P., Leick-Rude, M. K., Meinert, K. A., Anderson, B., Sheehan, M. B., Haney, B. M., Leeks, S. R., Simon, S. D., and Jackson, J. K. (2006). Overcoming barriers to oxygen saturation targeting. *Pediatrics*, 118:177–186.
- Fortes Filho, J. B., Eckert, G. U., Valiatti, F. B., Dos Santos, P. G. B., da Costa, M. C., and Procianny, R. S. (2010). The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 248(6):893–900.
- Hagadorn, J. I., Furey, A. M., Nghiem, T.-H., Schmid, C. H., Phelps, D. L., Pillers, D.-A. M., and Cole, C. H. (2006). Achieved versus intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks' gestation: the AVIOx study. *Pediatrics*, 118(4):1574–82.
- Hartnett, M. E. and Lane, R. H. (2013). Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 17(3):229–34.
- Hartnett, M. E., Maguluri, S., and Thompson, H. W. (2004). Comparison of retinal outcomes after Scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina*, 24:753–757.
- Hellström, A. and Engström, E. (2003). Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*, 112(5):1016–1020.
- Hellstrom, A., Perruzzi, C., Ju, M., Engstrom, E., Hard, A. L., Liu, J. L., Albertsson-Wikland, K., Carlsson, B., Niklasson, A., Sjodell, L., LeRoith, D., Senger, D. R., and Smith, L. E. (2001). Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(10):5804–8.
- Hellström, A., Smith, L. E. H., and Dammann, O. (2013). Retinopathy of prematurity. *The Lancet*, 382(9902):1445–57.

- Hinz, B. J., de Juan, E., and Repka, M. X. (1998). Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 105(10):1827–30.
- Hughes, S., Yang, H., and Chan-Ling, T. (2000). Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(5):1217–28.
- Husain, S. M., Sinha, A. K., Bunce, C., Arora, P., Lopez, W., Mun, K. S., Reddy, M. A., and Adams, G. G. W. (2013). Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *The Journal of Pediatrics*, 163(1):67–72.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005). The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Archives of Ophthalmology*, 123(7):991–999.
- Jandeck, C., Kellner, U., Heimann, H., and Foerster, M. H. (2005). Frühgeborenenretinopathie-Screening: Ergebnisse eines Zentrums zwischen 1991 und 2002. *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde*, 22:577–585.
- Jandeck, C., Kellner, U., Lorenz, B., and Seiberth, V. (2008). Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Der Ophthalmologe*, 105(10):955–63.
- Jekov, M. (2007). COPRA.
- Kaempf, J. W., Kaempf, A. J., Wu, Y., Stawarz, M., Niemeyer, J., and Grunkemeier, G. (2011). Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*, 31(4):251–7.
- Kinsey, V. E., Arnold, H. J., Kalina, R. E., Stern, L., Stahlman, M., Odell, G., Driscoll, J. M., Elliott, J. H., Payne, J., and Patz, A. (1977). PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics*, 60(5):655–68.
- Krohne, T. U., Aisenbrey, S., and Holz, F. G. (2012). Aktuelle Therapieoptionen bei Frühgeborenenretinopathie. *Der Ophthalmologe*, 109(12):1189–1197.
- Lad, E. M., Hernandez-Boussard, T., Morton, J. M., and Moshfeghi, D. M. (2009). Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *American Journal of Ophthalmology*, 148(3):451–8.
- Lange, C., Ehlken, C., Stahl, A., Martin, G., Hansen, L., and Agostini, H. T. (2009). Kinetics of retinal vaso-obliteration and neovascularisation in the oxygen-induced retinopathy (OIR) mouse model. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 247(9):1205–11.

- Lassarre, C., Hardouin, S., Daffos, F., Forestier, F., Frankenne, F., and Binoux, M. (1991). Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatric research*, 29(3):219–25.
- Löfqvist, C., Hansen-Pupp, I., Andersson, E., Holm, K., Smith, L. E. H., Ley, D., and Hellström, A. (2009). Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Archives of Ophthalmology*, 127(5):622–7.
- Maier, R. F. and Obladen, M. (2006). *Neugeborenenintensivmedizin*. Springer Berlin Heidelberg.
- Manzoni, P., Maestri, A., Leonessa, M., Mostert, M., Farina, D., and Gomirato, G. (2006). Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *Journal of Perinatology*, 26(1):23–30.
- Mintz-Hittner, H. A., Kennedy, K. A., and Chuang, A. Z. (2011). Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *The New England Journal of Medicine*, 364(7):603–15.
- Mittal, M., Dhanireddy, R., and Higgins, R. D. (1998). Candida Sepsis and Association With Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, 101(4):654–657.
- Ng, E. Y., Connolly, B. P., McNamara, J., Regillo, C. D., Vander, J. F., and Tasman, W. (2002). A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. *Ophthalmology*, 109(5):928–934.
- Oberacher-Velten, I., Segerer, H., and Helbig, H. (2012). Augenärztliches Screening bei Frühgeborenen. *Der Ophthalmologe*, 109(12):1182–8.
- Patz, A., Hoeck, L. E., and De La Cruz, E. (1952). Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *American Journal of Ophthalmology*, 35(9):1248–53.
- Pawlik, D., Lauterbach, R., and Turyk, E. (2011). Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics*, 127(2):223–8.
- Pearce, I. A., Pennie, F. C., Gannon, L. M., Weindling, A. M., and Clark, D. I. (1998). Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *British Journal of Ophthalmology*, 82(11):1254–1259.
- Pelken, L. and Maier, R. F. (2008). Risikofaktoren und Prävention der Retinopathia praematurorum. *Der Ophthalmologe*, 105(12):1108–13.

- Penn, J. S., Tolman, B. L., and Lowery, L. a. (1993). Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 34(3):576–85.
- Pierce, E. a., Avery, R. L., Foley, E. D., Aiello, L. P., and Smith, L. E. (1995). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(3):905–9.
- Prenner, J. L., Capone, A., and Trese, M. T. (2004). Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 111(12):2271–3.
- R Core Team (2014). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Rao, S., Chun, C., Fan, J., Kofron, J. M., Yang, M. B., Hegde, R. S., Ferrara, N., Copenhagen, D. R., and Lang, R. a. (2013). A direct and melanopsin-dependent fetal light response regulates mouse eye development. *Nature*, 494(7436):243–6.
- Rufibach, K. (2009). {reporttools}: {R} Functions to Generate {\LaTeX} Tables of Descriptive Statistics. *Journal of Statistical Software, Code Snippets*, 31(1).
- Rusai, K., Vannay, A., Szebeni, B., Borgulya, G., Fekete, A., Vászárhelyi, B., Tulassay, T., and Szabó, A. J. (2008). Endothelial nitric oxide synthase gene T-786C and 27-bp repeat gene polymorphisms in retinopathy of prematurity. *Molecular Vision*, 14:286–90.
- Sapieha, P. and Joyal, J. (2010). Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(9):3022–3032.
- Saugstad, O. D. and Aune, D. (2014). Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*, 105(1):55–63.
- Schaffer, D. B., Palmer, E. A., Plotsky, D. F., Metz, H. S., Flynn, J. T., Tung, B., and Hardy, R. J. (1993). Prognostic Factors in the Natural Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*, 100(2):230–237.
- Schmidt, B., Whyte, R. K., Asztalos, E. V., Moddemann, D., Poets, C., Rabi, Y., Solimano, A., and Roberts, R. S. (2013). Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*, 309(20):2111–20.

- Seiberth, V. and Linderkamp, O. (2000). Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica*, 214:131–135.
- Shastry, B. S. (2010). Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *Journal of Biomedical Science*, 17:69.
- Singer, D. and Mühlfeld, C. (2007). Perinatal adaptation in mammals: The impact of metabolic rate. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 148(4):780–784.
- Smith, L., Hard, A., and Hellström, A. (2013). The Biology of Retinopathy of Prematurity: How Knowledge of Pathogenesis Guides Treatment. *Clinics in Perinatology*, 40(2):201–214.
- Smith, L. E. H. (2003). Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Seminars in Neonatology*, 8(6):469–73.
- Stahl, A., Lagrèze, W. A., and Agostini, H. T. (2012). Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie. *Der Ophthalmologe*, 109:1174–1181.
- Stenson, B. J. (2013). Oxygen targets for preterm infants. *Neonatology*, 103(4):341–5.
- Stenson, B. J., Tarnow-Mordi, W. O., Darlow, B. a., Simes, J., Juszczak, E., Askie, L., Battin, M., Bowler, U., Broadbent, R., Cairns, P., Davis, P. G., Deshpande, S., Donoghoe, M., Doyle, L., Fleck, B. W., Ghadge, A., Hague, W., Halliday, H. L., Hewson, M., King, A., Kirby, A., Marlow, N., Meyer, M., Morley, C., Simmer, K., Tin, W., Wardle, S. P., and Brocklehurst, P. (2013). Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *The New England Journal of Medicine*, 368(22):2094–104.
- STOP-ROP Multicenter Study Group (2000). Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, 105(2):295–310.
- SUPPORT Study Group (2010). Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *The New England Journal of Medicine*, 362(21):1959–1969.
- Terry, T. L. (1942). Fibroplastic Overgrowth Of Persistent Tunica Vasculosa Lentis In Infants. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 40:262–84.
- The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984). An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Archives of Ophthalmology*, 102(8):1130–1134.

- Tolsma, K. W., Allred, E. N., Chen, M. L., Duker, J., Leviton, A., and Dammann, O. (2011). Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Archives of Ophthalmology*, 129(12):1555–63.
- Vanhaesebrouck, S., Daniëls, H., Moons, L., Vanhole, C., Carmeliet, P., and De Zegher, F. (2009). Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-I deficit and attenuation by IGF-I administration. *Pediatric research*, 65(3):307–10.
- Wallace, D. K., Freedman, S. F., Hartnett, M. E., and Quinn, G. E. (2011). Predictive value of pre-plus disease in retinopathy of prematurity. *Archives of ophthalmology*, 129(5):591–6.
- Wallace, D. K., Kylstra, J. A., Phillips, S. J., and Hall, J. G. (2000). Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 4(6):343–7.
- Wright, K. W., Sami, D., Thompson, L., Ramanathan, R., Joseph, R., and Farzavandi, S. (2006). A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 104:78–84.
- York, J. R., Landers, S., Kirby, R. S., Arbogast, P. G., and Penn, J. S. (2004). Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology*, 24(2):82–7.



# Anhang A

## Sauerstoffprotokoll

### Kreißsaal

1. keine Routinegabe von Sauerstoff
  2. rasch Sättigung anschließen
    - Frühgeborene (FG)  $< 28,0$ :  $F_iO_2=0,30$
    - andere: Trend beobachten ( $\uparrow$  oder  $\downarrow$ )
    - zunächst: CPAP + Luft
    - $S_pO_2 < 80\%$ : Beginn  $F_iO_2=0,25$
- Grenzen
- $F_iO_2 < 0,21$ :  $S_pO_2 \leq 93\%$
  - kein Sauerstoff:  $S_pO_2$  bis 100%

### Intensivstation

Prüfen der Einstellung 1x/Schicht in den ersten 4 Lebenswoche (LW):

1. mit Sauerstoff
  - FG  $< 26,0$  + 1. LW:  $S_pO_2$  88-93%
  - FG  $\leq 32,0$ :  $S_pO_2$  85-93%
  - FG  $\geq 32,1$ :  $S_pO_2$  85-95%
2.  $F_iO_2 < 0,30$ 
  - $S_pO_2$  85-98%
3. kein Sauerstoff
  - obere Grenze  $S_pO_2$  100%
  - $S_pO_2$  mind. 90%

**Nachsorge**

Prüfen der Einstellung 1x/Schicht

1. mit Sauerstoff

- $F_iO_2 \geq 0,30$ : Ursache?

2.  $F_iO_2 < 0,30$

- $S_pO_2$  88-96%

**Sonderfälle**

BPD:  $S_pO_2$  mind.  $> 90\%$

## Anhang B

### Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Leipzig, den 30. Januar 2017

---

Nicole Kaczmarczyk



# **Anhang C**

## **Lebenslauf**

---

## Persönliche Daten

Name Gibb geb. Kaczmarczyk, Nicole  
Geburtsdatum 25.02.1987  
Geburtsort Berlin  
Anschrift Peter-Warschow-Str. 52  
17489 Greifswald  
Familienstand verheiratet

---

## Schulbildung

1993–1999 **Katholische Grundschule St. Alfons**, Berlin.  
1999–2006 **Gustav-Heinemann-Oberschule**, Berlin,  
Allgemeine Hochschulreife.

---

## Hochschulbildung

2007–2013 **Studium der Humanmedizin**,  
Universität Leipzig.  
September 2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Dezember 2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Praktisches Jahr  
Aug - Dez 2012 **1. Tertial**, Klinikum Altenburger Land.  
Innere Medizin  
Dez 2012 - März 2013 **2. Tertial**, Klinikum Chemnitz.  
Chirurgie  
April - Juli 2013 **3. Tertial**, Städtisches Klinikum St. Georg Leipzig.  
Urologie

---

## Vorträge

27.09.2014 **DOG 2014**, 112. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,  
Auswertung der Frühgeborenenretinopathie-Screening Befunde zwischen 2005-  
2006 und 2008-2009 nach Einführung eines neuen Sauerstoffprotokolls.  
23.09.2016 **Viszeralmedizin 2016**, Gastroenterologie - Viszeralchirurgie, 71. Jahrestagung  
der DGVS, 10. Herbsttagung der DGAV, Endoskopisches Management bei  
Pankreasverletzungen.

---

## Beruflicher Werdegang

01.03.2014 - **Ärztin in Weiterbildung**,  
28.02.2015 Klinik für Urologie und Andrologie, Städtisches Klinikum St. Georg Leipzig.  
seit April 2015 **Ärztin in Weiterbildung**,  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und Gefäß-  
chirurgie, Universitätsmedizin Greifswald.

# Anhang D

## Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. med. Rasche und Herrn PD Dr. med. Knüpfer für ihre gute Betreuung, Unterstützung und Ermutigung bedanken. Außerdem möchte ich Herrn Prof. Thome für die hilfreichen Erklärungen und Hinweise zum wissenschaftlichen Arbeiten danken.

Ganz besonderer Dank geht an Dr. Bernd Klaus und Sebastian Gibb für das Beantworten zahlreicher Fragen bezüglich der Statistik und Hilfe im Umgang mit  $\text{\LaTeX}$  und *R*.

Zudem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Neonatologie und der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Leipzig für den hilfreichen Einblick in die Versorgung, Betreuung und Untersuchung der Patienten bedanken.